

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE
ESPECIALISTA DE MEDICO INTERNISTA

RELACION DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA EN PACIENTES
PORTADORES DE VIH – SIDA, RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADOS CON LA
CARGA VIRAL DETECTABLE, EN LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “EUGENIO ESPEJO” DE
LA CIUDAD DE QUITO, DURANTE EL PERIODO DE FEBRERO Y JUNIO DEL AÑO
2015.

AUTOR: DR. NELSON WILLIAM TAPIA CUEVA

DIRECTOR: DR. ALBERTO CASTILLO

METODOLOGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS

QUITO, 2015

AGRADECIMIENTO

Al Servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo origen de sabiduría, responsabilidad y humildad, a los maestros y amigos que en ellos han permitido cumplir mi sueño.

Al Doctor Alberto Castillo por ser un gran maestro y amigo durante todo este desafío.

Al Doctor Nelson Cevallos por haber sido parte importante de mi formación académica y maestro

A la Doctora Rosa Terán en quien ha dado la lucha para que nuestro Postgrado sea uno de los mejores de Nuestra querida Universidad y del País.

Agradezco a mis padres, esposa, hermanos y sobrinos, cuyo esfuerzo han logrado en mí la oportunidad de crecer sabia y científicamente para servicio de nuestra comunidad y gratificación de este esfuerzo. Todos mis logros presentes y esfuerzos son suyos.

Este trabajo está dedicado además a todos los pacientes de la Unidad de la Clínica de VIH-SIDA del Hospital Eugenio Espejo, por su aprobación en la colaboración con el presente trabajo, al asistir a las horas indicadas y ayudarles lo más pronto posible con su tratamiento.

DEDICATORIA

Dedicado a Dios por ser el responsable de este logro y a mí familia Padres y
Hermanos y sobrinos por brindarme su amor y apoyo incondicional junto con el
amor de mi vida.

María José

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTO	I.
DEDICATORIA	II.
TABLA DE CONTENIDOS	III.
LISTA DE FIGURAS	VII.
LISTA DE TABLAS	X.
LISTA DE TABLAS DE RESULTADOS DEL ESTUDIO	XI.
LISTA DE GRÁFICOS DE RESULTADOS DEL ESTUDIO	XVI.
RESUMEN	XIX.
ABSTRACT	XXI.
CAPITULO I	pág 1.
INTRODUCCIÓN.	
INFECCIÓN POR VIH.	
CAPITULO II.....	pág 4.
MARCO TEORICO	pág 4.
1. VIH. Aspectos Generales y Epidemiología.....	pág 4.
2. VIROLOGIA.....	pág 10.
3. INMUNOLOGIA.....	pág 14.
4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH.....	pág 18.
4.1. Fase aguda	
4.2. Fase crónica	
4.3. Fase final	
4.3.1. Determinantes genéticos en la inmunopatogenia y la historia natural de la infección por VIH. Papel del TNF- α	pág 20.

- a. El complejo mayor de Histocompatibilidad (HLA)
- b. Receptores de quimiocinas
- c. Las citoquinas

5. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD

(TARGA)..... pág 22.

5.1. Fármacos antirretrovirales..... **pág 22.**

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa (TI).....**pág 24.**

2. Inhibidores de proteasa (IP).....**pág 24.**

3. Inhibidores de la fusión (IF)..... **pág 24.**

4. Inhibidores de la Integrasa (II)**pág24.**

5. Inhibidores del correceptor CCR5..... **pág 24.**

5.2. Inicio del tratamiento antirretroviral. Manejo clínico.....**pág 25.**

5.3. Efectos secundarios del TARGA..... **pág 26.**

1. Toxicidad mitocondrial..... **pág 27.**

2. Alteraciones morfológicas..... **pág 28.**

6. SINDROME DE LIPODISTROFIA ASOCIADA AL VIH / TARGA

6.1. Introducción..... **pág 28.**

6.2. Definición..... **pág 29.**

1. **LIPOATROFIA**..... **pág 30.**

2. **LIPOHIPERTROFIA**..... **pág 30.**

3. **AFECTACION MIXTA**..... **pág 31.**

1. Alteración del metabolismo de los carbohidratos

2. Alteración del metabolismo lipídico

6.3. Prevalencia y factores de riesgo..... **pág 31.**

6.4. Etiopatogenia..... **pág 33.**

6.4.1. Tejido adiposo.....	pág 33.
6.4.2. Diferenciación adipocitaria	pág 34.
6.4.3. Toxicidad mitocondrial.....	pág 37.
6.4.4. Adipocitoquinas. Factor de necrosis tumoral alfa	
TNF- α	pág 39.
Producción de TNF- α	pág 40.
Receptores de TNF- α	pág 41.
Acciones del TNF- α	pág 41.
1. <i>Acción pro-inflamatoria</i>	
2. <i>Diferenciación adipocitaria</i>	
3. <i>Metabolismo lipídico y de carbohidratos</i>	
6.4.5. Efecto del VIH sobre el tejido adiposo.....	pág 43.
6.4.6. Efecto del TARGA en el tejido adiposo.....	pág 44.
6.4.7. Factores relacionados con el huésped.....	pág 45.
6.4.8. Teoría inflamatoria. Visión global.....	pág 46.

CAPITULO III.....	pág 49.
--------------------------	----------------

MÉTODOS

1. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN.....	pág 49.
2. OBJETIVOS.....	pág 49.
Objetivo general	
Objetivos específicos	
3. HIPOTESIS.....	pág 49.
4. TIPO DE ESTUDIO.....	pág 50.
5. UNIVERSO Y MUESTRA.....	pág 50.

6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION	pág 51.
7. TECNICAS DE ANALISIS.....	pág 52.
8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	pág 52.
9. ASPECTOS BIOETICOS.....	pág 53.
9.1 Propósito del estudio	
9.2 Duración	

CAPITULO IV

RESULTADOS.....	pág 54.
-----------------	---------

CAPITULO V

DISCUSION.....	pág 81.
----------------	---------

CAPITULO VI

CONCLUSIONES.....	pág 88.
-------------------	---------

CAPITULO VII

RECOMENDACIONES.....	pág 91.
----------------------	---------

CAPITULO VIII

LIMITACIONES.....	pág 92.
-------------------	---------

BIBLIOGRAFIA.....	pág 93.
-------------------	---------

ANEXOS

ANEXO 1: Formulario de Consentimiento Humano.....	pág 111.
---	----------

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Prevalence of HIV and distribution of major clades. **Fuente.** Spira S, Wainberg MA, Loemba H, et al. J Antimicrob Chemother. 2003 Feb; 51(2):229-40..... **pág 12.**

Figura 2 Mecanismo de replicación viral. **Fuente.** Source: Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, Kunstman KJ, Stanton JL, Macken CA, et al. Persistence of hiv-1 transcription in peripheral-blood Mononuclear cells in patients receiving potent Antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999; 340:1614-22..... **pág 14.**

Figura 3 Diferenciación de la respuesta Linfocitaria T colaboradora (Th). **Fuente.** Luz Elena Cano R. LINFOCITOS B Y T. pag: 70-82..... **pág15.**

Figura 4 Historia Natural de la Infección por VIH. **Fuente.** Modificado por Pallela et al..... **pág 18.**

Figura 5 Momento del ciclo replicativo viral, indicando que el tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) hace más de 14 años supuso un cambio radical en la ~ historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)". **Fuente.** Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; **29 (7)**:535–544..... **pág 23.**

Figura 6 Manifestaciones clínicas de fenotipos diferentes de Lipodistrofia. A, B y C. Lipoatrofia facial. D. Lipo acumulación gibo cervical (giba). E. Pérdida del tejido subcutáneo en MMSS. F. Pérdida de tejido subcutáneo con marco

vascular en MMII. **Fuente.** The role of HIV and monocytes/macrophages in adipose tissue biology. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2014 Feb 1; 65(2):151-9..... **pág 30.**

Figura 7 El adipocito como biocomunicador. **Fuente.** J.M. FERNÁNDEZ REAL. *Endocrinol Nutr* 2003; 50(6):187-97..... **pág 33 -34.**

Figura 8 Diferenciación adipocitaria. **Fuente.** Muñoz-Sanz A et al. Patogenia de la lipodistrofia y de las alteraciones metabólicas asociadas a la infección por el VIH. *Med Clin (Barc).* 2006; 127(12):465-74..... **pág 35.**

Figura 9 Diferencia entre tejido adiposo sano y en la LD asociada a VIH. **Fuente.** Mike Youle Director of HIV Research. Royal Free Centre for HIV Medicine London, UK. Current perspectives on Lipodystrophy. 2000.. **pág 36.**

Figura 10 Apoptosis adipocitaria. **Fuente.** U.S National Library of Medicine. 2010..... **pág 36.**

Figura 11 Representación esquemática de las principales acciones metabólicas de la adiponectina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado y el músculo (A) y sobre el metabolismo lipídico en el hígado y los adipocitos (B). **Fuente.** *AnPediatr (Barc).* Author manuscript; available in PMC 2015 January..... **pág 42 – 43.**

Figura 12 Consecuencias metabólicas de la lipodistrofia y el envejecimiento prematuro. Aumento de la grasa central y disminución de grasa en las extremidades están involucradas en las complicaciones metabólicas. **Fuente.** HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. Trends in Molecular Medicine 17 April 2010; Vol.16 No.5..... **pág 48.**

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación de los antirretrovirales existentes en el Ecuador. **Fuente.** Dr. Alberto Castillo, Dra. Rosa Noemí Terán, Dr. Nelson Ignacio Cevallos Salas. Guía de Atención Integral VIH/SIDA 2010. Sistema de Vigilancia del Programa Nacional de VIH/SIDA e ITS, Ministerio de Salud Pública. Pág: 1-109..... **pág 24.**

Tabla 2 Efectos secundarios más importantes. **Fuente.** Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario. Salamanca. España. Med Clin (Barc). 2007; 128(8):311-6..... **pág 27.**

Tabla 3 Factores de riesgo asociados a la lipodistrofia del paciente con Infección por el VIH. **Fuente:** *Francisco Fuentes Jiménez a, Julián de la Torre Cisneros y Francisco Pérez Jiménez a. Lipodistrofias. MedClin (Barc) 2002; 119 (10):390-5.*..... **pág 32.**

Tabla 4 Efectos Adversos antirretrovirales utilizados en la actualidad debidos a la toxicidad mitocondrial. **Fuente.** Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(7):535–544..... **pág 37.**

Tabla 5 De entre las adipocitoquinas con actividad inflamatoria, el TNF- α es probablemente una de las más destacadas, y motivo de estudio de esta tesis. **Fuente:** Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca. España Aceptado 10 diciembre 2007..... **pág 39.**

LISTA DE TABLAS DE RESULTADOS DEL ESTUDIO

Tabla 1 Género: Distribución de los participantes entre hombres y mujeres ingresados al estudio sin TARV, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 54.**

Tabla 2 Edades: Distribución de los participantes por rangos de edad entre hombres y mujeres en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 56.**

Tabla 3 Estado Civil: Distribución de los participantes entre su condición de estado civil en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 58.**

Tabla 4 Estado de afiliación: Distribución de los participantes en la atención del Estado de Afiliación en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 59.**

Tabla 5 Contagio: Distribución de los participantes en la condición del contagio en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 61.**

Tabla 6 Escolaridad: Distribución de los participantes en la condición de estado de Escolaridad, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 62.**

Tabla 7 Consumo de sustancias: Distribución de los participantes en el consumo de sustancias, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 64.**

Tabla 8 ETS: Distribución de los participantes entre hombres y mujeres con Enfermedades de Transmisión Sexual, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital

de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:**
Autor..... **pág 65.**

Tabla 9 IMC. Distribución de los participantes relacionados con el género y su Índice de Masa Corporal, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:**
Autor..... **pág 67.**

Tabla 10 Enfermedades Oportunistas. Distribución de los participantes correlacionado con el género y enfermedad oportunista más frecuente, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 68.**

Tabla 11 Lesión VIH. Distribución de los participantes con otras enfermedades no oportunistas, causadas por la propia infección de VIH, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 70.**

Tabla 12 Enfermedades Cardiovasculares y Otras: Distribución de los participantes entre el género y con enfermedades correlacionadas a riesgo cardiovascular, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 72.**

Tabla 13. 1 Niveles de CD4. Distribución en los participantes entre hombres y mujeres con niveles de CD4+, correlacionado con las enfermedades oportunistas, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 74.**

Tabla 13. 2 Porcentaje de los niveles de CD4+, correlacionado entre el género. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 74.**

Tabla 14. 1 TNF α en mujeres y Carga Viral. Distribución de los participantes con los niveles de Carga Viral y TNF α , en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 76.**

Tabla 14. 2: Porcentaje del TNF α en mujeres y Carga Viral. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 76.**

Tabla 15. 1: TNF α en Hombres y Carga Viral. Distribución de los participantes entre el género del Hombre relacionado con los niveles de Carga Viral y TNF α , en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Fuente.** Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 78.**

Tabla 15. 2: TNF α en Hombres y Carga Viral. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 78.**

Tabla 16 Factores asociados con niveles normales y altos del TNF α como marcador inflamatorio en pacientes VIH-SIDA del Hospital “Eugenio Espejo” de Quito. Fuente. Pacientes diagnosticados de VIH-SIDA con Carga Viral detectable y sin TARV comparado con TNF α , en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015. **Elaboración:** Autor..... **pág 80.**

LISTA DE GRÁFICOS DE RESULTADOS DEL ESTUDIO

Gráfico 1: Porcentaje del Género. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 55.**

Gráfico 2: Edades. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 57.**

Gráfico 3: Porcentaje de Estado Civil. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 58.**

Gráfico 4 Estado de afiliación. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 60.**

Gráfico 5: Contagio. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 61.**

Gráfico 6: Escolaridad. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 63.**

Grafico 7: Consumo de sustancias. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 64.**

Grafico 8: Porcentaje ETS. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 66.**

Grafico 9: IMC. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 67.**

Grafico 10: Porcentaje entre el género y enfermedades oportunistas. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 69.**

Gráfico 11.1: Lesión por VIH. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 71.**

Gráfico 11.2: Lesión por VIH. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 71.**

Grafico 12: Enfermedades Cardiovasculares y Otras. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 73.**

Gráfico 13: Porcentaje de los niveles de CD4+, correlacionado entre el género. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 75.**

Grafico 14: Porcentaje del TNF α en mujeres y Carga Viral. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 77.**

Gráfico 15: TNF α en Hombres y Carga Viral. Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH. **Elaboración:** Autor..... **pág 79.**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se acompaña de la elevación de múltiples marcadores inflamatorios, entre los que se encuentran la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la proteína C reactiva ultrasensible. El tratamiento antirretroviral (TAR) mejora algunos de estos parámetros, pero no suele normalizarlos. Distintos estudios relacionan estos marcadores con factores de mal pronóstico, como la mortalidad, la mala recuperación de los linfocitos CD4+.

OBJETIVOS: Determinar la relación de los niveles del TNF α como marcador pronóstico en pacientes portadores de VIH-SIDA con Carga Viral detectable.

DISEÑO DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA: Estudio observacional transversal. Se incluyeron pacientes con infección por VIH que no recibían TARV y tenían carga viral plasmática detectable. Se seleccionaron a pacientes nuevos desde el periodo de febrero y junio del año 2015 con un total de 84 personas que actualmente acuden a la clínica de VIH/SIDA del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo”. Las variables de resultado fueron los valores séricos del Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y Carga viral detectable sin recibir TARV. La variable explicativa principal fue el marcador inflamatorio.

RESULTADOS: Para comprobar la hipótesis y tras calcular el tamaño muestral, se seleccionó a los participantes casos nuevos, mediante un proceso

de selección por conveniencia y aleatorización simple. De los cuales se observó un predominio de participantes del género masculino (77,4%), y apenas del género femenino (22,6%), asociándole con las enfermedades oportunistas y no oportunistas, y con niveles de CD4+ entre menos de 350 cél/ml y menos de 200 cél/ml asociado a carga viral detectable. Se detectó que el 39,25% de los pacientes presentaba niveles altos de TNF α . Los integrantes del grupo 2 el 54,7% presentaba con mayor frecuencia un TNF α alto (OR 1,03) percibiendo que no hay diferencia estadísticamente significativa, y que este valor se le asoció al mayor deterioro clínico que presentaba el paciente y con múltiples enfermedades oportunistas provocando la muerte.

CONCLUSIONES: En pacientes con infección por VIH sin tratamiento, los mayores valores de marcadores inflamatorios se observan en aquellos casos con múltiples enfermedades oportunistas y antecedentes probables de sustancias ilícitas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Infection with HIV (HIV) is accompanied by the elevation of multiple inflammatory markers, among which are interleukin 6 (IL-6), the tumor necrosis factor alpha (TNF α), and protein sensitivity C-reactive. Antiretroviral therapy (ART) improves some of these parameters, but not usually normalizes. Different studies link these markers with poor prognostic factors such as mortality, poor recovery of CD4 + lymphocytes.

OBJECTIVES: To determine the relationship of TNF α levels as a prognostic marker in patients with HIV-AIDS with detectable viral load.

STUDY DESIGN AND METHODOLOGY: Cross-sectional study. Patients with HIV infection not receiving antiretroviral therapy and had undetectable plasma viral load. They were selected from new patients between February and June 2015 a total of 84 people currently attend the clinic for HIV / AIDS Specialist Hospital "Eugenio Espejo". Outcome variables were the serum levels of tumor necrosis factor alpha (TNF α) and detectable viral load without receiving antiretroviral therapy. The main explanatory variable was the inflammatory marker.

RESULTS: To test the hypothesis and after calculating the sample size, participants new cases were selected through a selection process for convenience and simple randomization. Of which a predominance of male

participants (77.4%) was observed, and just the female gender (22.6%), associating with opportunistic and not opportunistic diseases, and CD4 + levels from less than 350 cells / ml and less than 200 cells / ml associated with detectable viral load. It was detected that 39.25% of patients had high levels of TNF α . The members of Group 2 54.7% had more often a high TNF α (OR 1.03) perceiving that there is no statistically significant difference, and that this value is associated with the greatest clinical impairment in this patient with multiple diseases opportunistic killing.

CONCLUSIONS: In patients with HIV infection without treatment, the higher values of inflammatory markers are observed in cases with multiple opportunistic infections and probable history of illicit substances.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

INFECCIÓN POR VIH.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es un Retrovirus del género Lentivirus que se ha extendido dramáticamente desde su descubrimiento en 1981; sabiendo que la infección se puede transmitir por vía sanguínea, contacto sexual y por vía materno infantil; llevando a presentar múltiples manifestaciones clínicas, debido a la inmunodeficiencia que se produce por la disminución o déficit de linfocitos T CD4⁺ ⁽¹⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha considerado un problema de salud pública a nivel mundial, declarando como una enfermedad crónica con una alta tasa de morbilidad ^(1, 2). La infección por el VIH es catalogada como una de las grandes mimetizadoras de otras enfermedades, comprometiendo a varios órganos y sistemas (neurológicos, cardiovasculares, gastrointestinales, musculo-esquelético, renales y hepáticos) ^(1 - 3).

En 1981 se observaron infecciones oportunistas graves en Estados Unidos de Norteamérica (EUA), como resultado de trastornos importantes de la inmunidad celular, en ausencia de otras causas de inmunodeficiencia ⁽¹⁾.

En Ecuador el primer caso descubierto con infección por VIH fue en 1984, extendiendo su prevalencia de infección hasta la actualidad, acompañándose de enfermedades oportunistas en quienes agravan su cuadro clínico y fallecen, así también en el Ecuador, donde se ha observado una tendencia al

incremento en el número de casos nuevos notificados de VIH y SIDA, principalmente en los años 2008 y 2009 ⁽³⁾.

En el Ecuador para el período 1984 – 2010 se registra un acumulo de 18739 casos confirmados de infección por el VIH, 8338 personas que viven con VIH en fase SIDA y un total de 7030 defunciones. En el 2010 se registraron 3966 nuevos casos confirmados de infección por el VIH y 1301 nuevos casos de SIDA ^(1, 3, 4, 10).

La epidemia en el Ecuador es de tipo concentrado, en la cual la prevalencia en la población general es menor a 1% y en poblaciones más expuestas (HSH fundamentalmente), es mayor al 5% ^(1, 3, 10).

En el 2010, la prevalencia en mujeres embarazadas aproximadamente fue en la población general de 0,18%; la tasa de incidencia del VIH es de 27,38 por 100.000 habitantes, y la de VIH en fase SIDA fue de 9,09 por 100.000 habitantes ^(3, 10).

La media del número anual de muertes a causa del SIDA está alrededor de 700, con una tasa de mortalidad 5,08 por 100.000 habitantes. El número de infecciones es mayor en hombres que en mujeres, y representa una razón hombre – mujer de 2,65 en VIH y de 2,48 para SIDA ⁽³⁾.

El 83,15% de los casos de VIH pertenece al grupo etario de 15-54 años y el 82,86% de los casos SIDA está en el grupo de 20 – 49 años. Al final de 2010, 6765 personas que viven con VIH estaban recibiendo TARV ^(3 - 5).

En los últimos años se ha establecido que la afectación a enfermedades del tejido conectivo e incluso a otros órganos ha incrementado paulatinamente, sabiendo que las personas infectadas por VIH presentan varias comorbilidades, incluso relacionados con el envejecimiento prematuro ^(1, 3 - 6, 10).

La OMS predice que para el año 2030 las enfermedades isquémico coronarias e infecciones por el VIH se encuentran entre las tres primeras causas de mortalidad general; pero la alteración inflamatoria que provoca es un problema cada vez más prevalente en los pacientes infectados por el VIH de cual aún no hay datos en nuestro país ^(2 - 4, 6).

Se estima que la prevalencia de enfermedades oportunistas en esta población varía entre el 22% y el 65%, y de enfermedades cardiovasculares mayor del 22%, o sea 3 veces mayor de lo observado en controles seronegativos ^(3, 4, 6).

Las personas que viven con VIH y en tratamiento antirretroviral (TARV), adquieren una mejor calidad de vida; pero se han reportado en estudios la presencia de alteraciones metabólicas provocando una mayor tasa o aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes, deteriorando su calidad de vida, ocasionando discapacidades y consumiendo una gran cantidad de recursos sanitarios y sociales ^(1 - 4, 6 - 8).

Los estudios han demostrado que los pacientes con VIH – SIDA y bajos recuentos de CD4, alteran la función de otras células que incluso aumenta la producción de citoquinas inflamatorias tales como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α), e Interleuquina 6 (IL6), presente en la infección crónica por el VIH, aumentando los riesgos que acompañan a la infección, e incluso además, el inicio de TARV ^(7, 8). Sin embargo el presente estudio tiene por objeto determinar que el aumento de estas citoquinas inflamatorias se asocia al desarrollo de factores de riesgo para mortalidad de nuestros pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana, que son atendidos en la Unidad de Atención Integral de VIH del Hospital Eugenio Espejo.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

1. VIH. Aspectos Generales y Epidemiología

Históricamente, las enfermedades infecciosas suelen pasar por varias etapas secuenciales: Inicialmente, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que pertenece a la familia de los Retrovirus del género Lentivirus, los cuales son RNA virus, llamados así por poseer una enzima denominada Transcriptasa reversa que es básica para completar el ciclo vital de todos los miembros de esta familia al crear DNA del RNA viral, el cual se integra al genoma de la célula huésped, para lo cual provocara la presencia de múltiples manifestaciones clínicas que pueden afectar a varios órganos, aparatos o sistemas, debido a la inmunodeficiencia que produce por el déficit cuantitativo y cualitativo de los linfocitos T CD4⁺ ⁽¹⁾.

La pandemia de la infección mundial por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), no se caracterizó como tal desde un comienzo, sino que fue detectada tras dos brotes de otras patologías infecciosas y neoplásicas, como infecciones respiratorias por *Pneumocystis Jiroveci*, y Sarcomas de Kaposi, en grupos de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), en 1981. Luego de ello, se identificó en 1982 a un retrovirus citopático que tenía como principal diana celular a los linfocitos T - helper de estirpe CD4⁺; a mediados de 1982 el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), publicaron un informe de 34 casos con Sarcoma de Kaposi e infecciones oportunistas en pacientes con VIH y de origen Haitiano radicados en los Estados Unidos de América de

los cuales no eran HSH. En 1984 el virus fue aislado en San Francisco por Jay Levy publicando sus hallazgos ⁽¹¹⁾.

Este método ha evolucionado significativamente desde 1985, y en la actualidad se cuenta con estudios de tamizaje considerablemente más sensibles, que aumentan el rendimiento de las mismas para el diagnóstico de la infección ^(2, 3). Estos avances han conseguido también acortar el periodo de ventana, definido como el tiempo que transcurre entre la infección del huésped y la positivización de los estudios diagnósticos; esto se ha conseguido en parte, con el desarrollo de pruebas capaces de detectar la presencia de antígenos así como de anticuerpos en suero ^(2, 10, 11).

Tras la precisión del agente causal, en 1987 se implementaron estrategias terapéuticas medicamentosas directamente orientadas a inhibir su capacidad de replicación, con lo cual se reducía tanto la carga viral, como la inmunodepresión consecuente a la misma ^(10, 11). Las guías terapéuticas sufrieron una revolución al introducir la combinación de distintas innovaciones terapéuticas administradas conjuntamente, lo que llevó a alcanzar una supresión viral considerablemente más efectiva, estrategia denominada “terapia antirretroviral de máxima actividad”, o TARMA. Este avance no fue trivial, dado que dentro de los tres años siguientes tanto la mortalidad, como los casos del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), y las hospitalizaciones asociadas a la infección, declinaron hasta un 80% ^(2 - 4, 10 - 12).

La historia natural de la enfermedad producida por el mismo tiene varias fases claramente definidas, que pasan por la transmisión inicial del mismo, tras lo cual se da una infección retroviral aguda, seguida de la seroconversión del huésped, un período clínicamente latente con o sin la presencia de

linfadenopatía persistente generalizada, la infección sintomática temprana o complejo relacionado al SIDA ^(8, 9, 11, 12).

La transmisión del virus se puede dar de manera horizontal, tanto por contacto sexual, como asociado a compartir dispositivos para inyección endovenosos de fármacos o sustancias de uso ilícito, o por transfusiones de hemoderivados. Por otra parte, una mujer embarazada portadora de la infección, puede transmitir el virus a su producto, llamado como transmisión vertical ^(8, 10, 12). Las tasas relativas en la manera en que se adquiere la infección han evolucionado desde la descripción de los primeros casos, yendo de mayor proporción de HSH y usuarios de drogas intravenosas infectados, para dar lugar a una predominancia de infecciones por mantener relaciones sexuales e incluso heterosexuales ^(8 - 12). Sin embargo, los casos nuevos de infección por VIH han permanecido relativamente estables en los últimos años ^(10 - 13).

La transmisión depende de la participación en actividades de alto riesgo, como la promiscuidad sexual conjuntamente con la ausencia del empleo de métodos de barrera durante las relaciones sexuales, o el compartir dispositivos de uso endovenoso, pero el riesgo de la misma también se ve modificado por otras circunstancias inherentes a la infección o al huésped, como son la cantidad de viremia ^(8 -10), y la presencia concomitante de infecciones de transmisión sexual que se presentan con úlceras genitales, como la sífilis o el Virus del Herpes Simple tipo 2 ^(10 - 12), esto dado en parte por una disrupción en la barrera epitelial de las mucosas ^(10 - 13), como por la inflamación local y el reclutamiento selectivo de linfocitos CD4 a los sitios de lesión ^(8 - 10), que sirven como puerta de entrada para el VIH⁽¹³⁾.

A nivel mundial la Organización Mundial de la Salud estima un total de 35 millones de individuos infectados para el 2013, de los cuales 30.1 millones corresponden a población adulta, 16.8 a mujeres, y aproximadamente 3.4 millones a niños menores de 15 años. En cuanto a la incidencia, se calculan 2.7 millones de infecciones nuevas durante el año, de las que 2.3 millones corresponden a adultos y 0.39 millones a menores de 15 años.

Finalmente se estiman 1.8 millones de muertes en total para la población seropositiva, de las que 1.5 millones corresponden a adultos, y 0.25 millones a menores de 15 años ^(14, 15).

En cuanto a su manejo, se evidencia un incremento significativo en la cobertura mundial con fármacos antirretrovirales (ARV). Se alcanzará la meta mundial de que, para finales de 2015, haya 15 millones de personas en tratamiento. La situación es más desesperada para los niños, pues para entonces solo el 25% estaba recibiendo TAR. El acceso al TAR de segunda y tercera línea está gravemente limitado en la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos. Para alcanzar la meta de que el 90% de las personas con VIH candidatos al TAR lo estén recibiendo para 2020 será necesaria una aceleración de la expansión del TAR y una mejora de la permanencia en la atención. Los países deberían invertir para: ampliar el TAR; prevenir y tratar las coinfecciones por VIH y tuberculosis; abordar otras coinfecciones como la hepatitis B y C; y proporcionar atención general a las personas con VIH ⁽¹⁵⁾.

La incidencia, prevalencia, y otros indicadores estadísticos cambian de manera importante de acuerdo a la región geográfica. Según los documentos de ONUSIDA, la prevalencia de población adulta infectada por el VIH es de 0,4%, pero existen grupos con mayor exposición como población trans, hombres que

tienen sexo con hombres (HSH), trabajadoras y trabajadores sexuales, y usuarios de drogas intravenosas, en los que se registran prevalencias mayores; a saber: hasta un 34% en la población trans, 20.3% en HSH, más del 5% en usuarios de drogas intravenosas, 4.9% en trabajadoras sexuales femeninas, y hasta 22.8% en algunos reportes de trabajadores sexuales masculinos⁽¹⁷⁾.

Por otra parte, el Reporte Global, versión 2011 – 2015, del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (UNAIDS), estima que en el 2009 existían 2.6 millones de nuevos infectados a nivel mundial. Esta cifra representa aproximadamente una quinta parte menos al compararse con la de aquellos nuevos infectados en 1999.

Pero se han implementado cuatro objetivos para disminuir el progreso de las infecciones asociadas con el VIH para 2015 y son:

- Reducir las nuevas infecciones: reducir en un 50% el porcentaje de jóvenes de 15-24 años que están infectados (en comparación con una línea de base del 2009).
- Eliminación de las nuevas infecciones por el VIH en niños: reducir las nuevas infecciones por el VIH en niños en un 90% (en comparación con una línea de base del 2009).
- Reducir la mortalidad relacionada con el VIH: reducir las muertes relacionadas con el VIH en un 25% (en comparación con una línea de base del 2009)
- Reducir la mortalidad relacionada con la tuberculosis: reducir las muertes por tuberculosis en un 50% (en comparación con una línea de base del 2004)⁽¹⁸⁾.

En cuanto al Ecuador, en un estudio evaluó la prevalencia del VIH y otras ITS, los comportamientos de riesgo y los factores asociados a la infección por VIH en la población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en Guayaquil,

Ecuador. La prevalencia del VIH fue 11,3%, VHS-2 30,2%, Sífilis Activa 6,9% y Hepatitis B 1,2%. En los últimos 12 meses, 84% de los HSH refirieron parejas ocasionales hombres y 25% haber ejercitado trabajo sexual. Solo el 48% usó el condón de manera consistente con sus parejas masculinas y el 54% se había realizado la prueba de VIH alguna vez en la vida. Del 17% que refirió haber tenido una pareja mujer, el uso consistente del condón fue del 6%. La infección por el VIH se asoció con edad igual o mayor a 25 años, Sífilis activa y auto identificación como homosexual. Los resultados sugieren un riesgo continuado y la necesidad de fortalecer la prevención y el testeo entre HSH en la costa pacífica del Ecuador ⁽¹⁹⁾.

Los documentos del Programa Nacional del Sida del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, para el periodo 1984-2010, se registran un acumulado de 18 739 casos confirmados de infección por el VIH, 8338 personas que viven con VIH en fase Sida y un total de 7030 defunciones. En 2010, se registraron 3966 nuevos casos confirmados de infección por VIH y 1301 nuevos casos de Sida, la gran mayoría se encuentra concentrados en las provincias del Guayas y Pichincha.

La media del número anual de muertes a causa del Sida está alrededor de 700, con una tasa de mortalidad 5,08 por 100 000 habitantes. El número de infecciones es mayor en hombres que en mujeres, y representa una razón hombre-mujer de 2,65 en VIH y de 2,48 para Sida. El 83,15% de los casos VIH pertenece al grupo etario de 15-54 años y el 82,86% de los casos Sida está en el grupo de 20-49 años. Al final de 2010, 6 765 personas que vivían con VIH estaban recibiendo tratamiento ARV ⁽³⁾.

Actualmente existen nuevas drogas capaces de mantener indetectable el Virus en los pacientes portadores de VIH, sin embargo el alto costo que exige el requerimiento del TARGA hace que nuestros médicos receten aun medicación de segundo esquema, es por ese motivo que las guías que se manejan actualmente y los de la OMS respondan la iniciación del TARGA precozmente, con el fin de reducir significativamente el número de muertes relacionados con el SIDA ^(3,19).

2. VIROLOGIA

El VIH-1 y el VIH-2 menos común pertenecen a la familia de los retrovirus. VIH-1 contiene un genoma de una sola cadena de RNA que es 9 kilo bases de longitud y contiene 9 genes que codifican 15 proteínas diferentes. ^(20,21) Las proteínas virales importantes (algunos de los cuales contienen >1 subunidad de proteína) se clasifican como proteínas estructurales (Gag, Pol y Env), proteínas reguladoras (Tat y Rev) y proteínas accesorias (Vpu, Vpr, Vif, y Nef).

Hay tres clases principales de VIH-1 que han nacido como: M (principal), N (nuevo), y O (atípico). Entre los virus del grupo M, que representan mayor del 90% de las infecciones por el VIH en todo el mundo, hay 9 subtipos, llamados clados, designados por las letras AD, FH, J y K, así como muchas formas recombinantes. ^(22, 23) Variación entre un clado y otro en las secuencias de aminoácidos de la proteína de la envoltura que podrá ser superior a 30%.

El clado B, el subtipo más común en la América y Europa occidental, difiere considerablemente de aquellos subtipos que se encuentran en Asia y África, donde la mayoría de las personas infectadas por el VIH residen en estas áreas

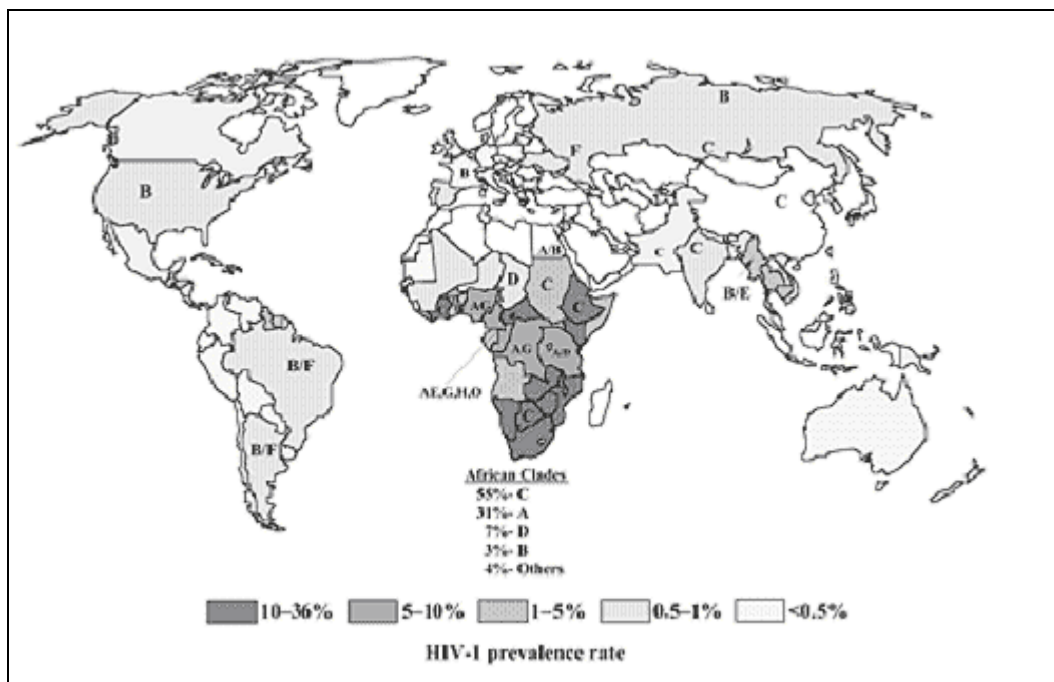
(**Figura 1**). La diversidad viral es mayor en el África subsahariana. Hasta la fecha, la mayor parte de desarrollo de fármacos del VIH ha apuntado al subtipo Clado B. Como el tratamiento del VIH se extiende a regiones donde los clados no-B, predominan a cuestiones diferentes de respuesta de las drogas, los patrones de mutación de drogas, y la fiabilidad de las pruebas del virus (es decir, la carga viral y las pruebas de resistencia), puede surgir ^(24, 25).

También debe ser considerado en el desarrollo de vacunas, como la mayoría de los anticuerpos neutralizantes específicos del VIH. La diversidad de secuencias entre los diversos clados ⁽²⁶⁾ y algunos linfocitos T Citotóxicos (CTL) de respuestas son de tipo específico ⁽²⁷⁾.

La infección por VIH de una célula huésped comienza con la unión de la partícula viral (virión) a la célula huésped. Este proceso se inicia cuando la proteína de la envoltura de superficie Env, que consta de 3 copias de cada uno de las 2 subunidades de proteínas gp120 y gp41, compromete su receptor primario, la molécula de CD4 en la superficie de la célula diana ⁽²⁸⁾.

El inicio de la unión al CD4 expone otra porción del trímero de la Env, que luego se une a un correceptor, por lo general el receptor de quimiocinas CXCR4 (en el caso de células T-trópico, o cepas que inducen en el sincitio del VIH) o el receptor de quimiocinas CCR5 (en el caso de los macrófagos trópicos, o cepas no inductoras del sincitio) ⁽²⁹⁾. Este correceptor de unión hace que la porción trímero gp41 de la molécula circundante sea accesible a la "unión" de la bicapa lipídica de la membrana de la célula diana. Los dominios del "recogedor" de gp41 se pliegan juntos para tirar del virus a las membranas de la célula huésped, lo que permite que se produzca la fusión ⁽³⁰⁾.

Figura 1 Prevalence of HIV and distribution of major clades



Fuente. Spira S, Wainberg MA, Loomba H, et al. J Antimicrob Chemother. 2003 Feb; 51(2):229-40.

Los contenidos virales, incluyendo copias del material genético viral y por tanto la proteína Pol (transcriptasa inversa, o TR), entra en el citoplasma de la célula huésped. La transcripción inversa, es decir, puede entonces copiar el material genético del RNA viral en DNA viral.

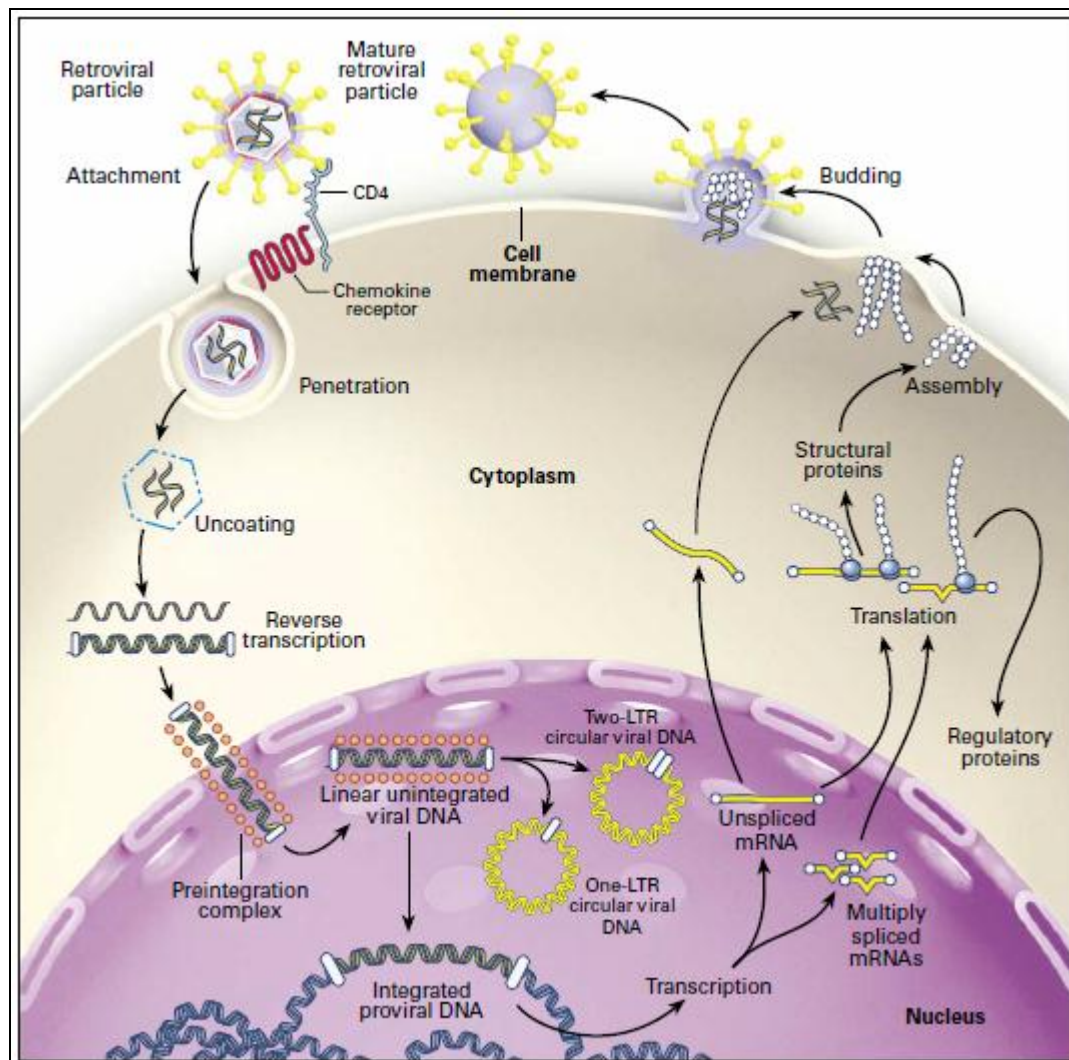
El complejo de pre-integración (PIC), constituido por el DNA copiado (DNA c), y un número de proteínas virales y del huésped, entra en el núcleo de la célula, donde la enzima Integrasa viral media la inserción del DNA c viral en el DNA cromosómico del huésped ⁽³¹⁾. El virus de DNA integrado resultante (llamado provirus), puede permanecer latente durante horas y año antes de convertirse en forma activa a través de la transcripción (copia del DNA en RNA) ⁽³²⁾. La transcripción del genoma viral están compleja de controlar por una serie de proteínas, incluyendo el Tat y los factores de transcripción del DNA celular⁽³³⁾.

El Transporte del RNA viral transcrito fuera del núcleo también depende de un cierto número de factores del huésped y virus, incluyendo Rev ⁽³⁴⁾. El RNA viral se transcribe o puede ser transportado fuera del núcleo en su forma de longitud completa para servir como material genético para los nuevos viriones, o puede ser acoplado parcial o totalmente. Las traducciones del RNA viral no acopladas, parcialmente acopladas, y totalmente acoplados a la síntesis de diferentes proteínas virales por los ribosomas celulares. Nuevas partículas virales se acoplan en la membrana plasmática e incorporan subunidades Gag, Pol, Nef, Env, VPR, y RNA genómico viral ⁽³⁵⁾.

La enzima proteasa viral del VIH actúa siguiendo ensamblaje del virión para escindir proteínas virales en componentes estructurales y enzimáticos funcionales. Las funciones del Gag en la gemación de los viriones maduros de la membrana plasmática ⁽³⁶⁾. La proteína Nef actúa sobre el medio ambiente para promover la replicación celular mediante la inhibición de la respuesta inmunológica del huésped al VIH ^(37, 39), y la inhibición de la muerte de las células infectadas por apoptosis ⁽⁴⁰⁾.

Las terapias actuales contra el VIH inhiben el proceso de replicación viral en la etapa de unión y la entrada (inhibidores de la fusión), la etapa de transcripción inversa (nucleósidos y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos [NRTI y NNRTI, respectivamente]), o la fase de inhibición de la proteína (IP). Los inhibidores de la unión al correceptor, la integración y la maduración se encuentran en ensayos clínicos. (**Figura 2**).

Figura 2 Mecanismo de replicación viral.



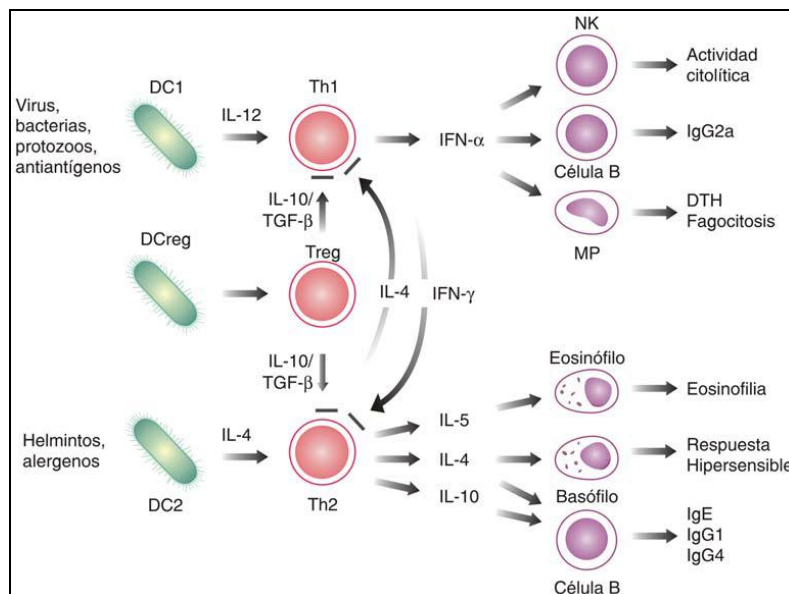
Fuente. Source: Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, Kunstman KJ, Stanton JL, Macken CA, et al. Persistence of hiv-1 transcription in peripheral-blood Mononuclear cells in patients receiving potent Antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999; 340:1614-22.

3. INMUNOLOGIA

Los linfocitos T son células sanguíneas mononucleares derivadas de médula ósea, qué como ya se mencionó, maduran en el timo (llamadas Linfocitos “T”) y se distribuyen a los diferentes tejidos linfoides periféricos y en el torrente circulatorio. De acuerdo a su receptor que reconoce de manera específica el Ag

se dividen previamente en células $\gamma \delta$ y células T propiamente dichas o $\alpha \beta$. Los linfocitos T $\alpha \beta$ presentan diferentes correceptores y según el correceptor que expresan se dividen en células T CD4+ y CD8+. Las primeras se les conoce como células T colaboradoras (helper, Th) y pueden ser de tipo 1 (Th1) o de tipo 2 (Th2). Existe otra subpoblación de células T, denominada Th3, que hacen parte de las Treg inducidas en la periferia (**Figura 3**). Las células T CD8+ se les conocen también como células Citotóxicas.

Figura 3 Diferenciación de la respuesta Linfocitaria T colaboradora (Th).



Fuente. Luz Elena Cano R. LINFOCITOS B Y T. pag: 70-82

Los individuos infectados por el VIH muestran ambos anticuerpos con respuestas inmunes celulares y humorales contra el virus, pero estas respuestas son incapaces de prevenir la progresión actual de la enfermedad en la gran mayoría de los individuos infectados. Las respuestas celulares están mediadas por los Linfocitos T Citotóxicos (CTL) (células CD8) y linfocitos T colaboradores (células CD4). Los CTL inhiben la replicación del VIH tanto en

forma directa, al reconocer y destruir las células infectadas, e indirectamente, mediante la producción de factores antivirales quimioquinas solubles ^(41, 42).

La destrucción es mediada por los Linfocitos T Citotóxicos (CTL) a las células huésped, que son infectadas por el virus a través del contacto directo por un receptor que se encuentra en la superficie de las células T reconociendo un fragmento (epítipo) o proteína unido a un Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (MHC clase I) que se encuentra en la superficie de la célula huésped. Después de esta interacción, el CTL libera enzimas que matan a las células infectadas. La respuesta de los CTL que son dirigidos contra ciertos epítopos de la proteína Gag, se han asociado con una progresión más lenta de la enfermedad del VIH que las respuestas de CTL contra otros epítopos ⁽⁴³⁾. Los CTLs también ejercen efectos a través de factores solubles, tales como RANTES, proteína inflamatoria de macrófagos MIP-alfa 1, y MIP-beta 1, que inhiben la unión del VIH a nuevas células mediante el bloqueo de los correceptores del VIH ⁽⁴⁴⁾.

La respuesta de los linfocitos CD4 en el control al VIH son importantes, y la fuerte respuesta de los CD4 específicos al virus se asocian con cargas virales más bajas de VIH ⁽⁴⁵⁾. Las células CD4 responden a los antígenos del VIH que se presentan ligadas a las moléculas MHC de clase II en la superficie de las células infectadas. El hecho de que el VIH infecta a células propias de los CD4 es una destreza evolutiva con un número de efectos presentes. Debido a que la infección producida en las células CD4 activas es beneficiosa para el VIH, la infección y la muerte de las células CD4 que se manifiestan al contagio por el VIH en sí, puede provocar una disminución selectiva del número de células

CD4 específicos al virus. El VIH también puede existir en las células CD4 no activadas en una forma pre integrada, que puede llegar a ser integrado si se produce la activación dentro de unos pocos días ⁽⁴⁶⁾. Adicionalmente, como algunas de las células CD4 infectadas, activadas se diferencian en células en reposo o CD4 de memoria, que pueden transportar copias del genoma del VIH en una forma post integral que puede persistir durante décadas ⁽⁴⁷⁾. Los medicamentos antirretrovirales actuales no pueden eliminar eficazmente el virus a partir de células en el estado de reposo, lo que lleva a la persistencia de la infección incluso en presencia de la terapia de supresión ⁽⁴⁸⁾. Por otra parte, el VIH sigue evolucionando bajo la influencia y la selección de la respuesta inmune que se produce en cada individuo infectado, y las mutaciones en los epítomos virales reconocidos por el sistema inmune puede permitir que el virus escape del control e incluso se desarrolle y resistente a las respuestas específicas de las células CD4 y CD8 ⁽⁴⁹⁾.

La incapacidad de los linfocitos CD4 es el sello característico de la infección por el VIH, y predice el riesgo individual de infección con patógenos oportunistas y otras complicaciones de la enfermedad del VIH. La evidencia ha demostrado que tanto el aumento de la destrucción periférica y disminución de la producción de células CD4 juegan un papel importante para la aparición de las de enfermedades oportunistas ^(50, 54).

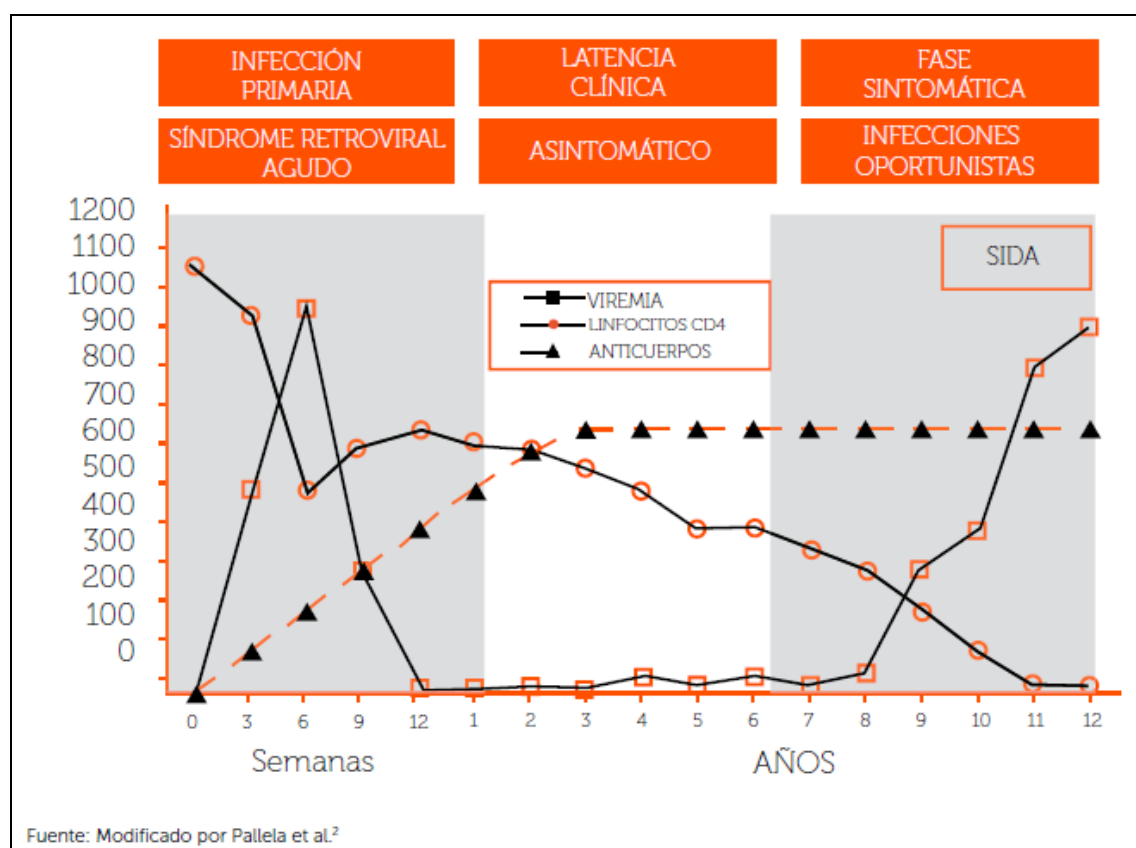
La inmunidad humoral parece ser menos eficaz en el control de la viremia de las respuestas celulares, como el VIH es notablemente eficaz en evadir las respuestas de anticuerpos se ha hecho difícil la obtención de anticuerpos

ampliamente neutralizantes contra el VIH y para el desarrollo de una vacuna protectora para el virus ^(55, 56).

4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH.

La infección por el VIH se puede dividir en 3 fases evolutivas. (**Figura 4**)

Figura 4 Historia Natural de la Infección por VIH



Fuente. Modificado por Pallela et al.

4.1. Fase aguda

Tiene lugar durante las primeras semanas de la infección. Hasta un 50% de los pacientes están asintomáticos. Existe un descenso de los linfocitos T CD4+, tanto por destrucción directa como por redistribución periférica ⁽⁵⁷⁾. Se acompaña de una gran replicación y diseminación viral, sobre todo a nivel del

tejido linfático y del sistema nervioso central. En este último, persistirá la replicación de manera continua, incluso en pacientes que reciben Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). La presencia de estos reservorios explica, al menos en parte, la incapacidad del TARGA para erradicar completamente la infección ⁽⁵⁸⁾.

4.2. Fase crónica

Se consigue un equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmunitaria, manteniendo al paciente en fase de latencia clínica a pesar de la replicación del VIH, sobretodo en órganos linfoides ⁽⁵⁹⁾.

El descenso conseguido en la carga viral (set point viral) al principio de esta fase va a ser uno de los factores predictivos más importante en la evolución de la enfermedad a SIDA ⁽⁶⁰⁾. En función de la velocidad de progresión a SIDA, podemos diferenciar 3 grupos de pacientes:

A. Progresores rápidos (5-10%): Progresión a SIDA entre 1 y 5 años. Pacientes infectados por fenotipos virales más agresivos de VIH ⁽⁶¹⁾ y que no logran un buen control de la CV al principio de la infección.

B. Progresores típicos (80-90%): Progresión a SIDA en torno a los 10 años de la infección ⁽⁶²⁾. Buen control inicial de la CV pero con posterior caída progresiva de los linfocitos CD4+.

C. Progresores lentos (1-5%): Pacientes que tras más de 10 años de infección permanecen asintomáticos, con niveles de CD4 superiores a 500 cel/ul y CV muy baja. Son llamados “no progresadores” o “progresadores lentos” ⁽⁶³⁾ (long term non progressors o LTNP). Dentro de este grupo existe un

subgrupo llamado “controladores de élite” que presentan una CV indetectable en el tiempo. Son menos del 1% del total ⁽⁶⁴⁾.

4.3. Fase final

Aparición del SIDA. Descenso de los linfocitos CD4 por debajo de 200 células/ μ l, aumento de la CV y aparición de infecciones oportunistas y/o neoplasias con elevada morbimortalidad.

4.3.1. Determinantes genéticos en la inmunopatogenia y la historia natural de la infección por VIH. Papel del TNF- α

El curso variable de la infección por VIH viene determinada por varios factores. De los relacionados con el huésped, destacan los siguientes:

a. El complejo mayor de Histocompatibilidad (HLA): El HLA-B35 parece relacionarse con mayor progresión de la enfermedad ⁽⁶⁵⁾ y el B57 con un mejor control de la viremia ⁽⁶⁶⁾.

b. Receptores de quimiocinas: Su identificación en 1996 ⁽⁶⁷⁾ como correceptores necesarios para la entrada del VIH a la célula mejoró nuestro conocimiento sobre los factores genéticos que afectan, tanto a la susceptibilidad como al grado de progresión de la infección. La más estudiada y conocida es la selección de 32 pares de bases en el gen que codifica para el correceptor CCR5 (CCR5- Δ 32) ⁽⁶⁸⁾. Los pacientes heterocigotos presentan una progresión más lenta de la enfermedad ⁽⁶⁹⁾ y los homocigotos tienen menor susceptibilidad a la infección ⁽⁷⁰⁾, aunque pueden infectarse por cepas CXCR4. Es conocido el caso del “paciente Berlín” ⁽⁷¹⁾. Se trata de un paciente infectado por el VIH con una leucemia mieloide aguda al que se realizó un trasplante de

células madres de un donante compatible CCR5 Δ 32/ Δ 32 y que más de 3 años después permanece con carga viral indetectable sin recibir ningún tipo de TARGA.

c. Las citoquinas, polipéptidos secretados por células del sistema inmune, juegan un papel importante en la regulación de la replicación viral. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleukina-1 y 6 son citoquinas pro inflamatorias que se encuentran elevadas en pacientes infectados por el VIH y que favorecen la replicación viral ⁽⁷²⁾.

Dentro de la disregulación inmune que tiene lugar en la infección por el VIH, el TNF- α juega un papel principal. Favorece la replicación viral en células infectadas y modula el fenómeno de apoptosis de los linfocitos CD4+ ⁽⁷³⁾.

En fases iniciales de la infección, proteínas virales como Nef, Vpr y Tat, mimetizan la acción del TNF- α . Inhiben la apoptosis celular de las células infectadas ^(74,75) y favorecen la replicación viral estimulando la actividad de los LTR (long term repeat) virales, mediante el factor de transcripción Kappa beta (NF- κ B) ⁽⁷⁶⁾, entre otros activadores.

En fases más avanzadas, con niveles de TNF- α más elevados, las proteínas virales potencian la acción apoptótica mediada por los receptores del TNF. Además, Nef previene la apoptosis de las células infectadas al interferir en la muerte celular mediada por la vía del TNF-R al inhibir ASK-1 y la activación de las caspasas 3 y 8 ⁽⁷⁷⁾.

La producción de TNF- α está, al menos parcialmente, determinada genéticamente ⁽⁷⁸⁾. Se han identificado varios polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en el gen del TNF- α . Los más estudiados son en la posición -238 (G>A), -308 (G>A), -863 (C>A) ⁽⁷⁷⁾.

La información disponible hasta el momento respecto al papel del TNF- α en la vulnerabilidad y la velocidad de progresión de la infección por VIH es inconsistente. Existen estudios que encuentran asociación ^(78, 79), y otros estudios o hallazgos que no han confirmado ^(80, 81).

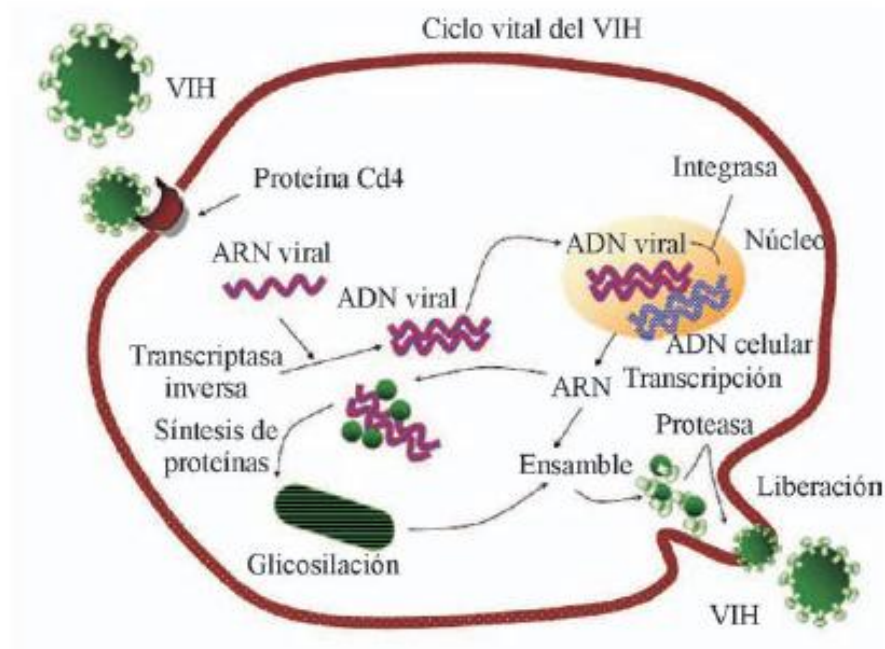
5. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA)

5.1. Fármacos antirretrovirales

Desde la introducción en 1987 del AZT como primer fármaco antirretroviral, los cambios en el tratamiento de la infección por VIH han sido vertiginosos. Actualmente disponemos de casi una treintena de antirretrovirales que han permitido individualizar y simplificar el tratamiento de estos pacientes, tanto en número de pastillas como en tomas.

Los fármacos antirretrovirales actúan en diferentes momentos del ciclo replicativo viral. (**Figura 5**).

Figura 5 Momento del ciclo replicativo viral, indicando que el tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) hace más de 14 años supuso un cambio radical en la ~ historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)".



Fuente. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; **29 (7)**:535–544

Los podemos clasificar en diferentes familias de acuerdo con la diana terapéutica sobre la que actúan (**tabla 1**):

Clasificación de los antirretrovirales existentes en el Ecuador.

La adopción de un régimen combinado de tres fármacos en un comprimido de una toma diaria, como el esquema preferencial, representa la forma más simple de optimizar la TARGA. Estos regímenes combinados se asocian a una mejor adherencia, calidad de vida y también a una mejor tasa de supresión virológica. En el Ecuador están disponibles las siguientes ARV en dosis fija combinada: AZT+ 3TC, ABC+ 3TC, TDF+ FTC y TDF+FTC+EFV ⁽³⁾.

Tabla 1 Clasificación de los antirretrovirales existentes en el Ecuador.

ITRN	ITRNN	IP	Inhibidor de Integrasa
Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Didanosina (ddI) Abacavir (ABC) Tenofovir (TDF) Emtricitabina (FTC)	Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP) Etravirina (ETV)	Lopinavir + Ritonavir (LPV/RTV) Saquinavir (SQV) Atazanavir (ATZ) Darunavir (DRV)	Raltegravir (RLV)

Fuente. Dr. Alberto Castillo, Dra. Rosa Noemí Terán, Dr. Nelson Ignacio Cevallos Salas. Guía de Atención Integral VIH/SIDA 2010. Sistema de Vigilancia del Programa Nacional de VIH/SIDA e ITS, Ministerio de Salud Pública. Pág: 1-109.

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa (TI): Se dividen en AN, análogos de nucleótidos (ANt), y no análogos de nucleósidos (NAN). Los AN y ANt funcionan como nucleótidos naturales que, al incorporarse a la cadena de ADN bloquean la continuación del proceso. Los NAN inhiben directamente a la TI uniéndose a ella.

2. Inhibidores de proteasa (IP): Bloquean las proteasas virales.

3. Inhibidores de la fusión (IF): Bloquean la acción de la gp41, evitando la fusión viral.

4. Inhibidores de la Integrasa (II): Impiden la unión del DNA proviral con el DNA celular

5. Inhibidores del correceptor CCR5: Impiden la internalización del virus bloqueando el correceptor CCR5.

5.2. Inicio del tratamiento antirretroviral. Manejo clínico

El TARGA es, en la actualidad, el “gold standard” del tratamiento de la infección por VIH ⁽⁸³⁾.

Se basa en el uso de, al menos, 3 fármacos para controlar la replicación viral. Diferentes guías orientan acerca de cuándo y cómo iniciar y cambiar el tratamiento antirretroviral ^(84 - 87).

En general, se inicia el TARGA con 2 fármacos AN junto con un tercer fármaco, que puede ser un NAN, un IP potenciado con ritonavir o un inhibidor de la Integrasa.

Actualmente, y de manera resumida, las recomendaciones de las guías para iniciar tratamiento son:

1. Iniciar TARGA en pacientes sintomáticos y, con ciertas diferencias en la fuerza de la recomendación, en pacientes asintomáticos con cifras de CD4 inferior a 500 cel/ l.
2. Independientemente del número de CD4 en situaciones clínicas especiales: Coinfección con VHC y/o VHB con criterios de tratamiento, nefropatía por VIH, CV elevada, edad superior a 55 años, riesgo cardiovascular elevado, mujeres seropositivas embarazadas y parejas sero discordantes.

El control se realiza, habitualmente, de forma ambulatoria con seguimiento de la CV, que debe negativizarse, y de los CD4. Es importante la necesidad de realizar correctamente el tratamiento, ya que una mala adherencia puede provocar la selección de cepas de VIH mutantes resistentes y obligar a cambiar a pautas de TARGA más complejas.

A pesar de los conocimientos y avances actuales, hoy día no es posible la erradicación del VIH, por lo que el objetivo primordial del TARGA es controlar y cronificar la infección. Este último punto puede ser considerado como perfecto en la actualidad ⁽⁸⁷⁾. Sin embargo, la cronificación y el uso cada vez más temprano del TARGA se asocian a la aparición de resistencias al tratamiento en pacientes con falta de adherencia y, sobre todo, la aparición de diferentes efectos secundarios.

5.3. Efectos secundarios del TARGA

Los efectos secundarios del TARGA, independientemente de su repercusión clínica, contribuyen a empeorar la calidad de vida del paciente y a dificultar el cumplimiento terapéutico. La toxicidad causada por los antirretrovirales es un problema creciente debido al mayor número de pacientes que reciben tratamiento, a su mayor supervivencia y al carácter indefinido del tratamiento.

Son la principal causa de modificación y/o abandono del TARGA. Se estima que la probabilidad de abandonar un primer o segundo TARGA durante el primer año por una toxicidad precoz asociada a los ARV es de alrededor de un 25 % y la aparición de efectos adversos a largo plazo (acidosis láctica, Lipodistrofia, desmineralización ósea...) oscila entre el 25-50% de los pacientes, provocando una disminución de la calidad de vida ⁽⁸⁸⁾. **La Tabla 2** resume todos estos factores en función de su origen ⁽⁹⁵⁾.

Tabla 2 Efectos secundarios más importantes.

1. Toxicidad mitocondrial
2. Hepatotoxicidad
3. Reacciones de hipersensibilidad
4. Síndrome de reconstitución inmune
5. Alteraciones del metabolismo óseo
6. Alteraciones morfológicas: Síndrome de redistribución grasa o lipodistrofia
7. Alteraciones metabólicas: Dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes.

Fuente. Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario. Salamanca. España. Med Clin (Barc). 2007; 128(8):311-6.

1. Toxicidad mitocondrial.

La principal toxicidad de los fármacos AN se debe a la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial gamma ^(89, 90). Este efecto es conocido desde la monoterapia con AZT con el clásico cuadro de miopatía asociada al AZT ⁽⁹¹⁾.

Sin embargo, no todos los AN afectan de igual manera a la función mitocondrial. Existe un orden decreciente de toxicidad, siendo los di desoxinucleótidos los más tóxicos y ABC el menos lesivo a nivel mitocondrial: (ddC>ddl> d4T > AZT > 3TC > ABC) ⁽⁹²⁾.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad mitocondrial son variadas y dependen del órgano afectado. Suele afectar a tejidos muy dependientes de la función mitocondrial como el músculo esquelético o el corazón, pero también afecta a tejidos en los que el papel de la mitocondria en su homeostasis es aparentemente menos relevante como en el tejido adiposo, donde la toxicidad mitocondrial se ha relacionado con la LD que se observa en determinados pacientes, hecho que se comentará con mayor profundidad más adelante en

esta Tesis. Otros ejemplos de toxicidad mitocondrial son la polineuropatía por d4T, la pancreatitis por ddl o la acidosis láctica.

2. Alteraciones morfológicas.

Aparecieron al poco tiempo de empezar a utilizarse el TARGA. Se le llamó, inicialmente, síndrome de lipodistrofia asociado al VIH. Actualmente, también se utiliza el término de síndrome de redistribución grasa. A continuación se tratará con mayor profundidad dicho síndrome, que es la base de la actual tesis.

6. SINDROME DE LIPODISTROFIA ASOCIADA AL VIH / TARGA

6.1. Introducción

Los primeros casos de LD en pacientes VIH+ tratados con TARGA se describieron en 1998 coincidiendo con la introducción de los IP. Esta relación temporal hizo que se atribuyera, de manera errónea, la LD al uso de IP ^(93,94). Posteriormente, se describieron casos con otros antirretrovirales distintos a los IP ⁽⁹⁵⁾. El nombre del síndrome tiene su origen en la similitud fenotípica con las lipodistrofias congénitas, enfermedades que presentan pérdidas selectivas del tejido adiposo ⁽⁹⁶⁾.

Tras más de 10 años de estudio, sigue sin conocerse totalmente la etiopatogenia de la LD ⁽⁹⁷⁾ y, actualmente, se considera un síndrome multifactorial en el que intervienen diversos factores ⁽⁹⁸⁾:

1. El propio VIH provoca un fenómeno inflamatorio, tanto a nivel sistémico como local en el tejido adiposo

2. Los fármacos antirretrovirales tienen efectos secundarios a nivel del tejido adiposo.

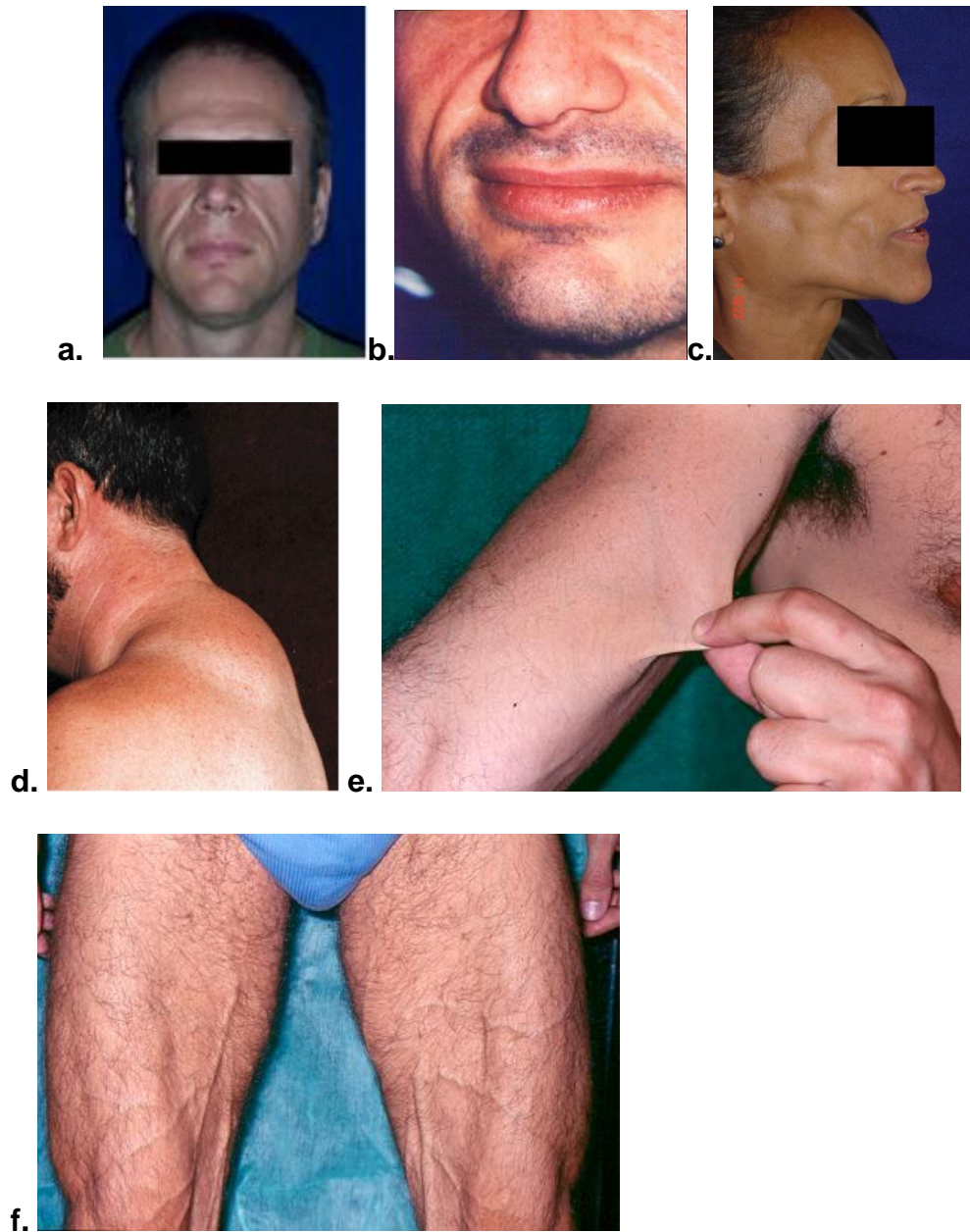
3. El huésped, mediante una probable vulnerabilidad determinada genéticamente.

Además del problema estético y la alteración de la calidad de vida por la afectación psicológica que provoca el cambio del aspecto corporal ⁽⁹⁹⁾, la LD puede inducir a una peor adherencia al tratamiento con el consiguiente riesgo de aparición de resistencias. Así mismo, están descritas una serie de asociaciones con implicación clínica como la aparición de un síndrome metabólico (hiperlipidemia, insulino-resistencia y diabetes), enfermedad cardiovascular y osteoporosis ^(100 - 102).

6.2. Definición

La LD consiste en la aparición de cambios en la distribución de la grasa corporal. Esto produce 3 fenotipos diferentes y característicos ⁽⁹⁶⁾. En la **Figura 6** ⁽¹⁰²⁾, se muestran estos fenotipos:

Figura 6 Manifestaciones clínicas de fenotipos diferentes de Lipodistrofia. A, B y C. Lipoatrofia facial. D. Lipo acumulación gibo cervical (giba). E. Pérdida del tejido subcutáneo en MMSS. F. Pérdida de tejido subcutáneo con marco vascular en MMII.



Fuente. The role of HIV and monocytes/macrophages in adipose tissue biology. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Feb 1; 65(2):151-9.

1. **LIPOATROFIA:** Pérdida de la grasa subcutánea en cara, nalgas y extremidades (alteración predominante en la LD asociada a VIH ⁽¹⁰³⁾).
2. **LIPOHIPERTROFIA:** Acumulación de grasa visceral a nivel abdominal, región dorso cervical y mamas. Aparición de lipomatosis en tronco y extremidades.

3. AFECTACION MIXTA: Presencia de ambos fenotipos en el mismo paciente.

Los cambios corporales pueden acompañarse de cambios metabólicos, sobre todo si el TARGA incluye IP de primera generación ⁽¹⁰⁴⁾ (ritonavir, indinavir).

Entre los cambios metabólicos deben destacarse:

1. Alteración del metabolismo de los carbohidratos: Resistencia a la insulina y Diabetes mellitus.

2. Alteración del metabolismo lipídico: Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Aunque los cambios metabólicos pueden observarse en pacientes sin LD ⁽¹⁰⁵⁾, es más frecuente la coexistencia de ambas complicaciones ⁽¹⁰⁶⁾.

6.3. Prevalencia y factores de riesgo.

La prevalencia de la LD asociada al VIH es variable en las primeras cohortes que se estudiaron ^(106 - 108, 110, 111). Oscila entre el 20 y el 70% de los pacientes que reciben TARGA, aunque en la mayoría de las series se sitúa alrededor del 40-50%⁷¹. Influye en esta variabilidad la falta de una definición objetiva de LD ^(109, 112). En estudios más recientes, la prevalencia de LD permanece estable en torno al 50-60%, con descenso en la incidencia de nuevos casos ^(113 - 115). De los fenotipos descritos, el estudio FRAM demuestra que en los pacientes con LD el fenotipo prevalente es la lipoatrofia, tanto en hombres como mujeres. Sin embargo, no encuentra mayor prevalencia de lipo hipertrofia en los pacientes con LD que sin ella ^(116, 117).

La mayoría de estudios coinciden en los factores de riesgo para presentar LD como se presenta en la **Tabla 3** ^(118 - 122).

Las alteraciones metabólicas están más relacionadas, en general, con el uso de IP (con la excepción de Atazanavir) mientras que son menos prevalentes en los pacientes utilizan NAN o AN ^(111, 122). Las alteraciones del metabolismo lipídico oscilan entre el 30-80% en general. Un 40-80% presentan hipertrigliceridemia y un 10-50% hipercolesterolemia ^(123, 124).

Tabla 3 Factores de riesgo asociados a la lipodistrofia del paciente con Infección por el VIH.

Fármacos antirretrovirales
Inhibidores de la proteasa
Análogos de los nucleósidos
Duración del tratamiento
Factor de necrosis tumoral alfa
Receptor beta-3 adrenérgico
Infección por el VIH
Sexo
Dieta
Bajo peso

Fuente: Francisco Fuentes Jiménez a, Julián de la Torre Cisneros y Francisco Pérez Jiménez a. *Lipodistrofias. MedClin (Barc) 2002; 119 (10):390-5*

La prevalencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos es menor que en el metabolismo lipídico, apareciendo la diabetes mellitus clínica en un 2-5% de los casos. Sin embargo, la prevalencia de resistencia a la insulina es de hasta un 50% en pacientes con IP y de un 25% en pacientes con AN ^(124, 125).

Estas alteraciones se pueden enmarcar dentro del síndrome metabólico (Diabetes mellitus, hiperlipidemia e hipertensión arterial) ya conocido en pacientes sin infección por VIH. De hecho, este síndrome es más frecuente en pacientes VIH con TARGA que en la población general (20,8 vs 15,8%) ⁽¹²⁶⁾.

6.4. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la LD en los pacientes VIH que reciben TARGA no se conoce en su totalidad. Sin embargo, sí que conocemos diferentes factores que intervienen en la aparición de la misma. Se han identificado factores que dependen de los fármacos, del VIH y del propio huésped que analizaremos en detalle a continuación.

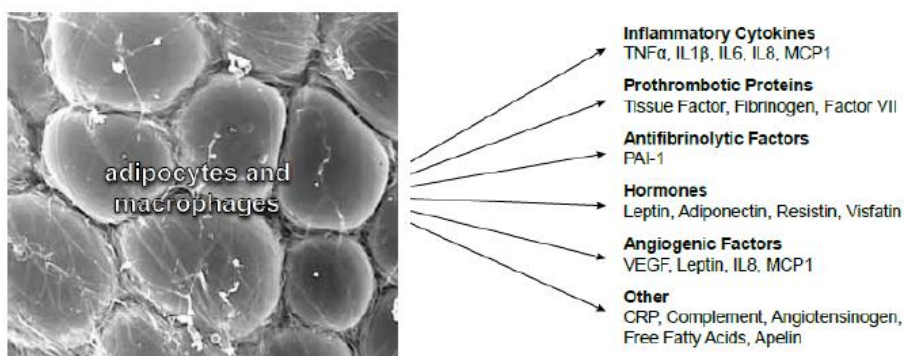
Los cambios estructurales y funcionales finales van a afectar al tejido adiposo. Es interesante, por tanto, conocer mejor la estructura y fisiología del mismo para entender mejor los cambios producidos por la LD.

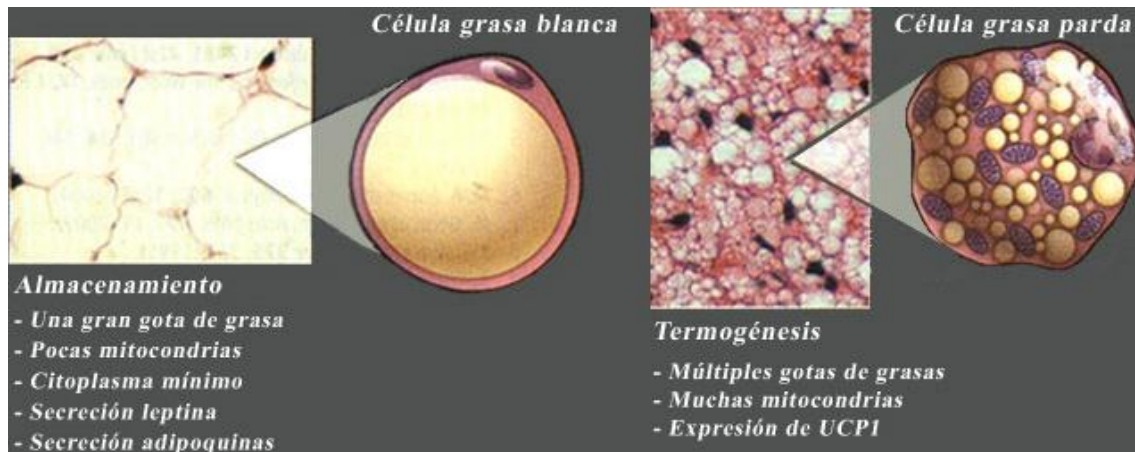
6.4.1. Tejido adiposo

El tejido adiposo está formado por adipocitos que se hallan situados en un lecho estromal constituido por macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y pre adipocitos.

Además del almacenamiento de lípidos, el tejido adiposo presenta una gran actividad metabólica ⁽¹²⁹⁾. Sintetiza diferentes proteínas (adipocitoquinas) y hormonas que actúan como mediadores inflamatorios y del metabolismo lipídico y de los carbohidratos tanto a nivel paracrino como endocrino ⁽¹³⁰⁾ (Figura 7).

Figura 7 El adipocito como biocomunicador





Fuente. J.M. FERNÁNDEZ REAL. Endocrinol Nutr 2003; 50(6):187-97.

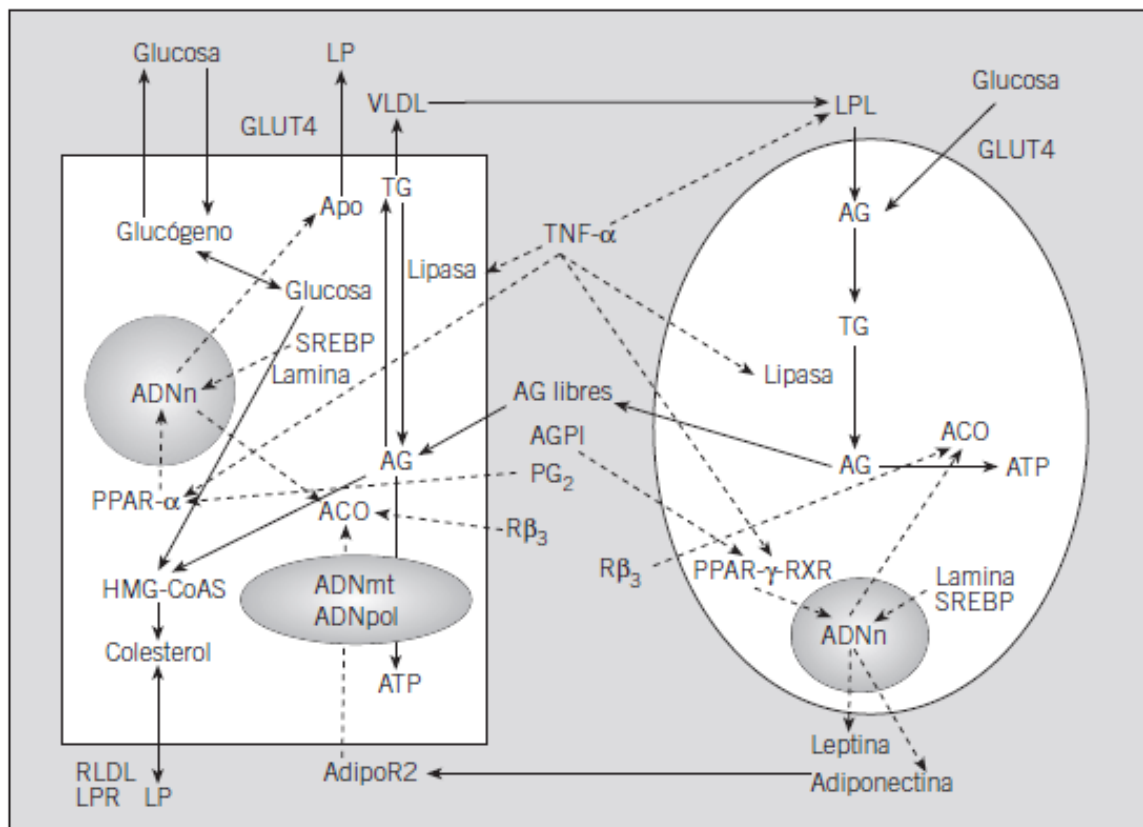
6.4.2. Diferenciación adipocitaria

La adipogénesis es el proceso de formación de adipocitos a partir de un precursor mesenquimal pluripotencial que se diferencia inicialmente a adipoblasto y, posteriormente, a pre-adipocito antes de conseguir su forma adulta ⁽¹³¹⁾. Se trata de un proceso altamente dirigido y controlado por diferentes factores de transcripción adipocitarios pro-adipogénicos y anti-adipogénicos ⁽¹³²⁾, (**Figura 8**). Entre los pro-adipogénicos, destacan los siguientes ⁽¹³³⁾:

1. CCAAT-enhancer binding proteins (C/EBP) α y β .
2. Sterol regulatory element binding proteína-1 (SREBP-1)
3. Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- γ)

Por otra parte, el TNF- α es un potente agente anti-adipogénico y, en condiciones homeostáticas, el efecto combinado de los factores pro y anti-adipogénicos mantiene en equilibrio el proceso de adipogénesis.

Figura 8 Diferenciación adipocitaria.



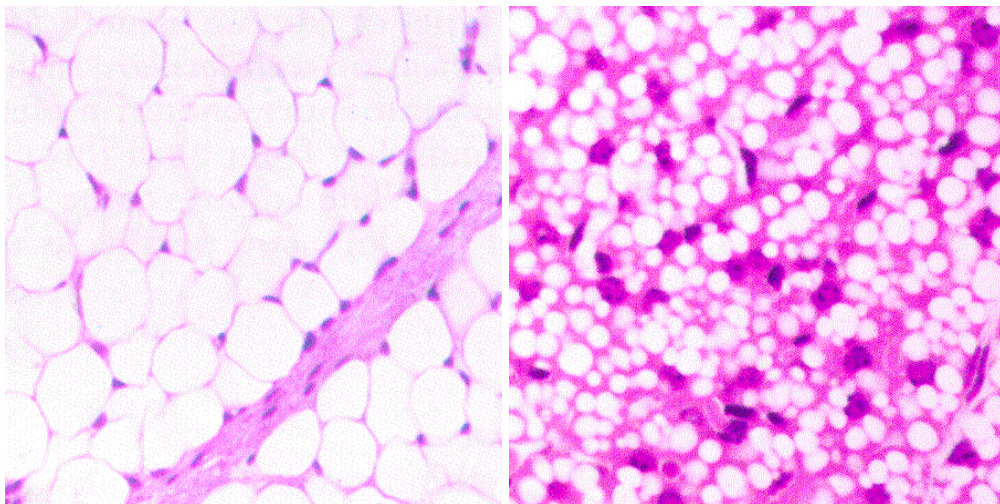
Fuente. Muñoz-Sanz A et al. Patogenia de la lipodistrofia y de las alteraciones metabólicas asociadas a la infección por el VIH. Med Clin (Barc). 2006; 127(12):465-74.

En los pacientes infectados por el VIH con LD, el tejido adiposo presenta cambios morfológicos importantes ^(134, 135, 136). Destacan los siguientes:

- 1. Disminución del número de adipocitos y anomalías en su tamaño**
- 2. Incremento de la apoptosis adipocitaria**
- 3. Formación de lipogranulomas focales**
- 4. Aumento de macrófagos**
- 5. Mayor proliferación vascular**
- 6. Hiperplasia mitocondrial.**

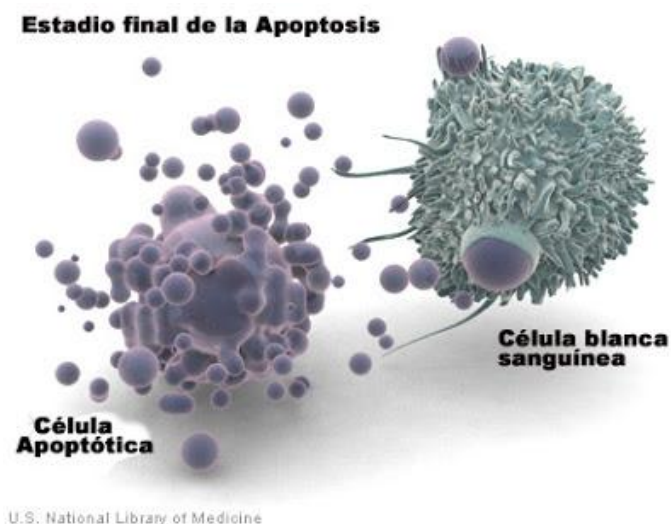
Las **figuras 9 y 10** se ilustran la diferencia a nivel microscópico entre el tejido adiposo normal y el de un paciente con LD y la presencia de apoptosis. En la apoptosis, destaca la disminución del tamaño celular, vesículas citoplasmáticas y condensación de la cromatina entre otros hallazgos (**Figura 9**).

Figura 9 Diferencia entre tejido adiposo sano y en la LD asociada a VIH.



Fuente. Mike Youle Director of HIV Research. Royal Free Centre for HIV Medicine London, UK. Current perspectives on Lipodystrophy. 2000.

Figura 10 Apoptosis adipocitaria.



Fuente. U.S National Library of Medicine. 2010.

6.4.3. Toxicidad mitocondrial

Se ha comentado previamente la afectación mitocondrial mediada por los fármacos antirretrovirales tipo AN mediante la inhibición de la DNA polimerasa gamma.

In vivo, el daño mitocondrial se traduce en una reducción del DNA mitocondrial (DNAMt), en diferentes tejidos, como el hepático y en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) ^(137, 138). Respecto al tejido adiposo, se ha descrito en biopsias de Tejido Adiposo Subcutáneo (TAS), de pacientes con LD una disminución del DNAMt comparadas con biopsias de pacientes sin LD o sin tratamiento ^(137, 139 - 141). Mientras en el tejido adiposo queda clara la disminución del DNAMt, se ha intentado correlacionar los niveles de DNAMt en PBMC (muestra más fácil de obtener) con los niveles de DNAMt en tejido adiposo subcutáneo para utilizarlo como marcador de la toxicidad mitocondrial. Sin embargo, los niveles de DNAMt en Células Mononucleares de sangre periféricas (PBMC), no parecen correlacionarse bien con los del tejido adiposo **(Tabla 4)** ^(142 - 147).

Tabla 4 Efectos Adversos antirretrovirales utilizados en la actualidad debidos a la toxicidad mitocondrial.

Manifestación clínica	Fármacos inductores
Mielotoxicidad (anemia, neutropenia)	ZDV
Miopatía	ZDV
Miocardopatía	ZDV, d4T
Neuropatía periférica	ddl, d4T, ddC
Pancreatitis	ddl, d4T
Acidosis láctica y esteatosis hepática	d4T, ZDV, ddl
Lipoatrofia	d4T, ZDV

d4T; estavudina; ddC; zalcitabina; ddl; didanosina; ZDV; zidovudina.

Fuente. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(7):535–544.

Se ha descrito afectación mitocondrial por otras vías diferentes a la inhibición de la DNA polimerasa gamma en pacientes con niveles normales de DNAMt que presentan acidosis láctica y LD ^(148, 149). Destacan las siguientes:

- *Daño oxidativo del DNAMt*
- *Mutaciones heteroplásticas y deleciones del DNAMt*
- *Inhibición directa de la respiración mitocondrial*

Otro posible marcador de toxicidad mitocondrial en TAS podría ser el estudio de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Un estudio más reciente ⁽¹⁵⁰⁾, parece encontrar relación entre los niveles de las enzimas mitocondriales de los complejos I y IV (CI y CIV), en PBMC y en TAS. Sus niveles están claramente disminuidos tanto en PBMC como en TAS de los pacientes con lipoatrofia.

Sea cual sea el origen de la disfunción mitocondrial, el adipocito es capaz de compensarla ⁽¹³⁵⁾ a través de diferentes mecanismos como la proliferación mitocondrial, el incremento de captación de la glucosa y la glicolisis. Cuando estos mecanismos resultan insuficientes, aparece el daño celular ⁽¹⁵¹⁾.

6.4.4. Adipocitoquinas. Factor de necrosis tumoral alfa

Ya se ha comentado el papel relevante del tejido adiposo en la secreción de adipocitoquinas (**Figura 7**). Éstas tienen un papel importante en la homeostasis energética y metabólica corporal regulando diferentes procesos (**tabla 5**) ⁽¹⁵²⁾.

Tanto la obesidad como la lipoatrofia se asocian a una disregulación en la secreción de las adipocitoquinas.

Diferentes adipocitoquinas se han relacionado con la patogénesis de la LD y las alteraciones metabólicas acompañantes. En este sentido, leptina, adiponectina y en menor grado Resistina ^(153, 154, 155, 156), se han relacionado con dislipemia e Insulino-resistencia en pacientes tratados con antirretrovirales que presentan LD. La lipoatrofia se ha correlacionado con niveles bajos de leptina y adiponectina ^(157,158).

Tabla 5 De entre las adipocitoquinas con actividad inflamatoria, el TNF- α es probablemente una de las más destacadas, y motivo de estudio de esta tesis.

PROCESOS REGULADOS POR LAS ADIPOCITOQUINAS
<ol style="list-style-type: none">1. Ingesta de comida y balance energético.2. Acción de la insulina y metabolismo de los Hidratos de Carbono3. Metabolismo lipídico4. Remodelado vascular y angiogénesis5. Regulación de la tensión arterial y la coagulación.

Fuente: Departamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca. España Aceptado 10 diciembre 2007.

TNF- α

El Factor de Necrosis Tumoral alfa se identificó en 1975 como una glicoproteína inducida por una endotoxina que causaba necrosis tumoral en ratones ⁽¹⁵⁹⁾. Desde entonces, se ha implicado en diferentes situaciones inflamatorias, infecciosas y tumorales. La importancia de esta acción, queda

reflejada por la eficacia de los tratamientos biológicos con anticuerpos anti-TNF⁽¹⁶⁰⁾. El gen que lo codifica se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6⁽¹⁶¹⁾.

Producción de TNF- α

El TNF- α se sintetiza en forma de monómero transmembrana de 26 kDa con una proteólisis posterior que libera una proteína soluble, el s TNF- α , que circula en forma de homo trímero facilitando su unión a los receptores. Ambas formas (transmembrana y soluble) presentan actividad biológica⁽¹⁶²⁾. A concentraciones bajas, el TNF- α actúa a nivel paracrina, y a elevadas, pasa al torrente sanguíneo y actúa de forma endocrina⁽¹⁶³⁾.

Los macrófagos activados y los linfocitos T son las principales células productoras de TNF- α , aunque mastocitos, célula natural killer, células endoteliales, células cardíacas, fibroblastos y osteoclastos pueden secretarlo⁽¹⁶⁰⁾.

El TNF- α no se detecta habitualmente en el sujeto sano pero si en diferentes procesos infecciosos/inflamatorios, tanto en suero como en tejidos y los niveles en suero se correlacionan con la severidad de la infección^(164, 165).

La producción de TNF- α está, al menos, parcialmente controlada genéticamente^(166,167). Se han descrito diferentes SNP (Single Nucleotide Polymorphism) en las posiciones -308 y -238 que se han relacionado con aumento de la expresión del TNF- α ^(168, 169) y 6 diferentes microsatélites (a-f) en la región del promotor del gen del TNF que también se han relacionado con diferentes niveles de secreción del TNF- α ⁽¹⁷⁰⁾.

Receptores de TNF- α

La acción del TNF- α tiene lugar a través de 2 receptores, TNF- α R1 y TNF- α R2. Pertenecen a la súper familia de los receptores de TNF- α , que incluye hasta 12 miembros, todos ellos con estructura típica transmembrana, pero con diferencias en la unión con su ligando y en su actividad.

TNF- α R1 parece estar más relacionado con los fenómenos de citotoxicidad y apoptosis, mientras que TNF- α R2 interviene más en los procesos metabólicos y de reparación tisular/angiogénesis, aunque no se descarta una acción conjunta en determinadas Respuestas ^(160, 171).

Acciones del TNF- α

Las acciones del TNF- α son múltiples. Aplicadas al tejido adiposo, destacan:

1. Acción pro-inflamatoria

Debida tanto su efecto a nivel endotelial, con activación de quimioquinas y moléculas de adhesión (MCP-1, ICAM-1, VCAM-1) que favorecen el reclutamiento de leucocitos a los tejidos como por su producción local por los adipocitos y las células del espacio estromal (macrófagos, preadipocitos...). A nivel adipocitario, el principal estímulo parece ser la apoptosis adipocitaria y el efecto inflamatorio es mediado, principalmente, por el TNF- α R1 ⁽¹⁶²⁾.

2. Diferenciación adipocitaria

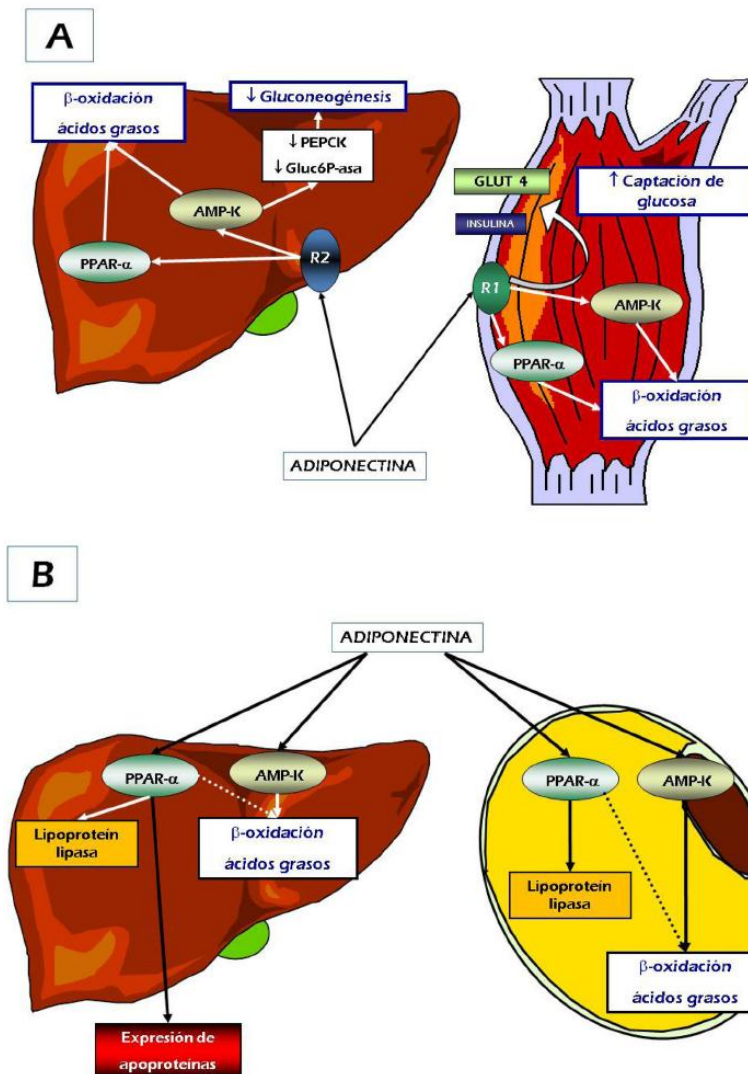
El TNF- α inhibe la adipogénesis actuando sobre el PPAR- γ y C/EBP α ⁽¹⁷²⁾ y sobre genes que regulan el fenotipo de adipocito maduro como aP2 ⁽¹⁷³⁾. Además, los pre adipocitos expresan un marcador temprano de la línea

mononuclear-fagocítica, el MOMA-2 (monocyte macrophage-2) y presentan capacidad fagocítica que, en condiciones de inflamación es estimulada. En este ambiente pro-inflamatorio con aumento de los niveles de TNF- α , los preadipocitos pueden convertirse en macrófagos ^(174, 175) perpetuando la inflamación a nivel adipocitario.

3. Metabolismo lipídico y de carbohidratos

TNF- α actúa a nivel del metabolismo lipídico y de los carbohidratos favoreciendo la aparición de dislipemia y de resistencia a la insulina / diabetes mellitus. **Figura 11.**

Figura 11 Representación esquemática de las principales acciones metabólicas de la adiponectina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado y el músculo (A) y sobre el metabolismo lipídico en el hígado y los adipocitos (B).



Fuente. *AnPediatr (Barc)*. Author manuscript; available in PMC 2015 January.

6.4.5. Efecto del VIH sobre el tejido adiposo

El VIH no infecta directamente a los adipocitos ⁽¹⁸²⁾. El estado de inflamación local y sistémica producido por el VIH va a favorecer el paso de los monocitos al tejido adiposo y su activación.

Los macrófagos activados secretarán TNF- α y liberarán proteínas virales ⁽¹⁸³⁾. De éstas, Nef y Vpr se han implicado en la apoptosis adipocitaria ^(184, 185). Recientemente, también se ha demostrado en cultivo de adipocitos ⁽¹⁸⁶⁾ que la

proteína viral Tat altera la adipogénesis y favorece la liberación de citoquinas proinflamatorias, potenciándose dicho efecto al añadir TNF- α al cultivo celular. En el tejido adiposo de pacientes infectados por el VIH que no han iniciado TARGA se observa una reducción significativa en la expresión de genes relacionados con la funcionalidad mitocondrial (COII, UCP-2) y el metabolismo lipídico y de los carbohidratos (PPAR- γ , GLUT-4), comparado con el tejido adiposo de pacientes no infectados. Además, existen alteraciones en la expresión de adipocitoquinas (aumento de los niveles de TNF- α y disminución de leptina y adiponectina) ⁽¹⁸⁷⁾.

6.4.6. Efecto del TARGA en el tejido adiposo

El TARGA también va a influir en la aparición de LD. Aunque la etiopatogenia aún no se conoce, si se cree que es debida, al menos en parte a los efectos de los fármacos antirretrovirales sobre los adipocitos.

Las primeras observaciones sobre la afectación adipocitaria producida por el TARGA datan de finales de los años 90 ^(188, 189).

Usando cultivos celulares (línea celular pre-adipocitaria 3T3-L1), estos estudios ya mostraban disminución de la expresión de genes pro-adipocitarios y de la concentración de triglicéridos en los adipocitos.

Estudios posteriores confirman este efecto anti-adipogénico y muestran la capacidad del TARGA de inducir apoptosis “in vitro” e Insulino-resistencia por inhibición del transportador de Glucosa 4 (Glut-4) ^(136, 190, 191). Los AN, sobretodo d4T y AZT, también afectan al proceso de adipogénesis, aunque en menor medida ^(192, 193).

Ledru et al ⁽¹⁹⁴⁾ describieron la desregulación de la homeostasis del TNF- α con acumulación progresiva de células T productoras de TNF- α en pacientes que siguen TARGA como causa posible para la aparición de la LD. A nivel adiposo, estudios “ex vivo” concuerdan en los resultados con los estudios “in vivo”, encontrando alteración de la morfología adipocitaria, disminución de los factores proadipogénicos (PPAR- γ , C/EBP α y β , y SREBP-1) y elevación de marcadores inflamatorios y antiadipogénicos como el TNF- α ^(195, 196).

6.4.7. Factores relacionados con el huésped

El hecho de que no todos los pacientes infectados por el VIH con TARGA desarrollan LD y/o alteraciones metabólicas ha sugerido el posible papel de una predisposición genética para el desarrollo de la LD ⁽¹⁹⁷⁾. Además de los polimorfismos del TNF- α , han sido varios los genes candidatos estudiados para intentar explicar esta variabilidad. En relación al TNF- α , es conocida la desregulación de la homeostasis del sistema del TNF- α en células mononucleares de sangre periférica ⁽¹⁹⁴⁾ y las elevadas concentraciones de éste en biopsias de TAS de pacientes con LD ^(195, 210). Este hecho apoya el posible papel del TNF- α en la LD. Es conocida, además, la asociación, aunque con datos algo contradictorios, del papel de determinados polimorfismos del TNF- α y su relación con niveles aumentados del mismo ^(208 - 211).

Se han estudiado diferentes polimorfismos del TNF- α en relación a la aparición de LD en pacientes con infección por VIH. El primer estudio publicado fue realizado por Maher et al ⁽⁶⁶⁾. En él, 8 de 35 pacientes con LD eran portadores

heterocigotos del polimorfismo -238 G>A del TNF- α mientras que todos los pacientes del grupo control eran portadores del alelo común.

Estos datos sugerían una posible asociación entre esta variante genética y el desarrollo de LD. Un segundo estudio publicado, de la cohorte australiana, mostró una relación entre ser portador del polimorfismo -238 G>A y la rapidez de desarrollar lipodistrofia en el tiempo.

Otros estudios, sin embargo, no encontraron relación entre los polimorfismos del TNF- α y la aparición de LD en pacientes infectados por el VIH ^(201, 207).

Un estudio italiano que incluía a 151 pacientes ⁽²¹³⁾ mostró una relación independiente entre ser portador del polimorfismo -308 GG y el riesgo aumentado de presentar acúmulo de grasa a nivel torácico, además de no encontrar relación entre los polimorfismos de TNF -238 y la presencia de lipoatrofia.

Un estudio brasileño encontró asociación entre ser portador del alelo -308G con la susceptibilidad de presentar LD y el micro satélite TNF- α como factor protector contra la LD.

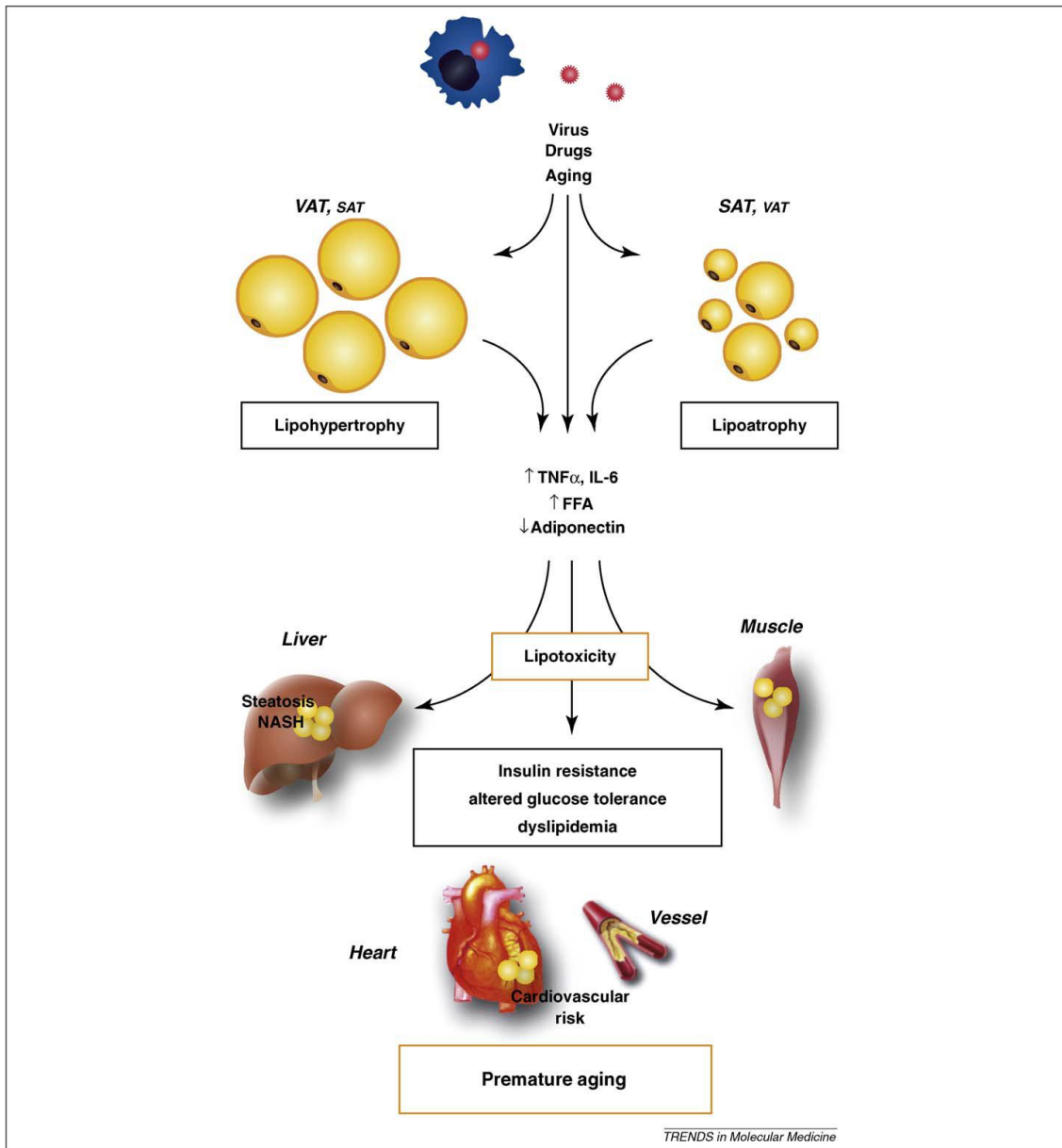
6.4.8. Teoría inflamatoria. Visión global

Con todos los datos expuestos anteriormente, se puede afirmar que la inflamación del tejido adiposo es uno de los mecanismos que contribuyen a la aparición de LD ⁽²¹⁴⁾.

Una visión global y cronológica del fenómeno inflamatorio en la etiopatogenia de la LD en los pacientes infectados por VIH podría ser la siguiente:

1. La propia infección por VIH produce un sustrato inflamatorio con aumento de los niveles de TNF- α a nivel adipocitario mediado por proteínas virales como Nef y Vpr.
 2. Sobre ese sustrato, incide el uso prolongado del TARGA, sobretudo la combinación de AN e IP, produciendo:
 - Disregulación de la producción de TNF- α .
 - Disminución de la diferenciación adipocitaria y aumento de la apoptosis.
 - Paso de pre-adipocito a macrófago.
 - Secreción aumentada de citoquinas pro-inflamatorias y factores quimiotácticos.
 3. Un contexto de posible predisposición genética, todavía por definir
- (Figura 12) ⁽²¹⁴⁾.

Figura 12 Consecuencias metabólicas de la lipodistrofia y el envejecimiento prematuro. Aumento de la grasa central y disminución de grasa en las extremidades están involucradas en las complicaciones metabólicas.



Fuente. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. Trends in Molecular Medicine 17 April 2010; Vol.16 No.5.

CAPITULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

1. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN.

¿Son altos los niveles del TNF- α en pacientes con diagnóstico nuevo de VIH-SIDA, en relación a la Carga Viral detectable en los pacientes atendidos en la unidad de VIH de la consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo”.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la relación de los niveles del TNF α como marcador pronóstico en pacientes portadores de VIH-SIDA con Carga Viral detectable.

Objetivos específicos

1. Establecer la posible asociación entre el TNF α para el desarrollo o deterioro inmunológico en pacientes portadores de infección por VIH.
2. Comprobar la utilidad del TNF α como marcador clínico de progresión de lesión en pacientes diagnosticados de VIH
3. Elaborar métodos de Regresión Logística capaces de establecer relaciones de causalidad con diferentes variables en los pacientes VIH estudiados.

3. HIPOTESIS.

Los niveles del TNF α en pacientes de VIH-SIDA recientemente diagnosticados son altos en relación a la Carga Viral detectable en los

pacientes que acuden a la unidad de VIH de la consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo”.

4. TIPO DE ESTUDIO

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico por tipo de conveniencia, hasta completar el tamaño muestral requerido.

5. UNIVERSO Y MUESTRA

5.1 MUESTRA

Constituyó un total de 214 personas nuevos existentes actualmente en la clínica de VIH/SIDA del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” se obtuvo una muestra de pacientes con base a los datos obtenidos de las Historias Clínicas que acuden a la consulta de Medicina Interna

Cálculo del tamaño muestral

$$n = Z^2 * p * q / e^2$$

$$n = 1.96^2 (0.80)(0.20) / (0,05)^2$$

$$n = 384 \times 0.80 \times 0.20 / 0.0025 = 24,5$$

$$n = 1.96^2 (0.50)(0.50) / (0,05)^2$$

$$n = 384 \times 0.50 \times 0.50 / 0.0025 = 38,4$$

$$n = 1.96^2 (0.10)(0.90) / (0,05)^2$$

$$n = 384 \times 0.10 \times 0.90 / 0.0025 = 13.8$$

N= pacientes.

Tamaño muestral ajustado a perdidas es del 10%.

Muestra ajustada a las perdidas es de 84 pacientes.

La prevalencia de pacientes portadores en la provincia de Pichincha fue tomada como referencia para el cálculo del tamaño muestral del 51.1 % del estudio de: A cross-sectional study to assess know ledge about HIV/AIDS transmission and prevention measures in company workers in Ecuador. BMC Public Health 2013, 13:139.

6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION:

Tras calcular el tamaño muestral, se seleccionó a los participantes, asignándolos mediante un proceso de muestreo probabilístico aleatorio simple. Todos los pacientes nuevos y con carga viral detectable, se deben realizar test de medición del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), antes de cualquier intervención farmacológica.

A los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de estudio, y tras aceptar a participar en la tesis firmaran un documento de consentimiento informado.

Las indicaciones fueron reforzadas una vez en la consulta de la evidencia de múltiples comorbilidades, y se programaron además las siguientes citas o reuniones presenciales con el autor de la investigación, para robustecer el impacto de la intervención en los participantes en las que se enfocaron como puntos principales la necesidad de implementar y mantener una dieta saludable con mayor énfasis en la disminución o abandono de hábitos como

el tabaquismo, la drogodependencia, y el consumo excesivo de alcohol; Finalmente se estableció recomendaciones sobre la realización diaria de ejercicio aeróbico.

7. TECNICAS DE ANALISIS.

Los datos se recopilaran mediante un instrumento diseñado para el efecto en el que se registraron los valores de los niveles de TNF- α . Los datos se procesaron utilizando el paquete de análisis estadístico SPSS versión 22.0 (Chicago, USA), corriendo el sistema operativo Windows XP.

8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

Todos los pacientes de sexo masculino y femenino con reciente diagnóstico de VIH-SIDA entre las edades comprendidas de 18 a 75 años que acudieron a Consulta Externa de la Unidad de Atención Integral para PVV, del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo”, con diagnóstico de VIH y VIH/SIDA confirmado por Western Blot, y que presenten Carga Viral detectable, se realicen TNF- α , entre febrero del 2015 al 31 de Junio del 2015, y que hayan demostrado cumplimiento al acudir a las citas de control por Consulta Externa, y que confirmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Aquellos participantes que se negaron a participar en el estudio, tras informarles los beneficios y riesgos potenciales del mismo.

Pacientes que reciben TARV y con falla virológica.

Pacientes con mala adherencia al TARV.

9. ASPECTOS BIOETICOS.

9.1 Propósito del estudio

Se entregó un formulario de consentimiento informado según a todos los pacientes incluidos en el estudio, el mismo que fue firmado por el paciente antes de realizar la recolección de la muestra. Los resultados de los exámenes se adjuntarán a las respectivas historias clínicas de los pacientes para el manejo respectivo a juicio del médico tratante.

9.2 Duración

Llenar los datos de cada formulario, tomará aproximadamente 1 hora por paciente.

CAPITULO IV

RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo Transversal Descriptivo desde el periodo de febrero del 2015 al 31 de Junio del 2015 en la Unidad de Medicina Interna para Atención Integral de VIH del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Ciudad de Quito, donde se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, admitiéndose para el estudio un total de 84 pacientes con diagnostico nuevo de VIH – SIDA, en quienes se realizaron la toma de muestra de sangre para TNF α y recogiendo información de las Historias Clínicas, observándose que el 77,4% son hombres y el 22,6% son mujeres.

Tabla 1 Género: Distribución de los participantes entre hombres y mujeres ingresados al estudio sin TARV, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

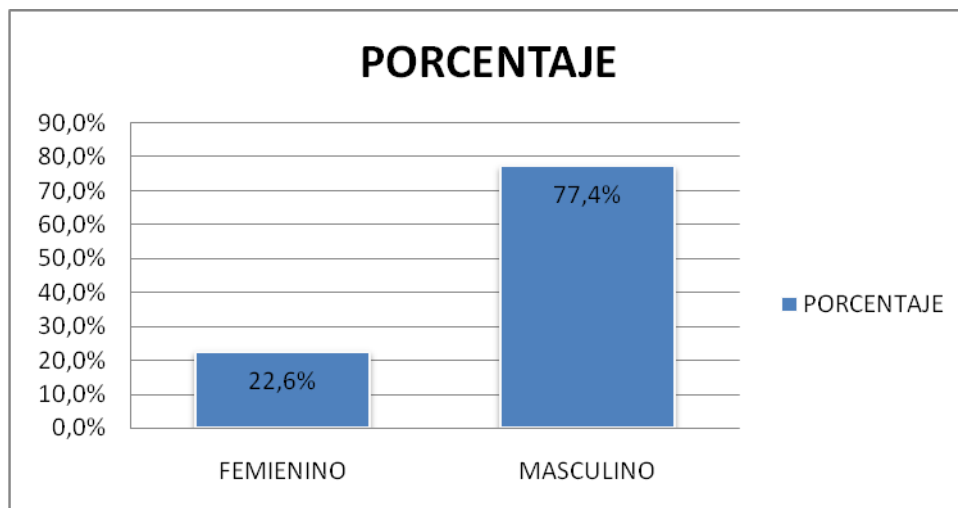
Tabla 1 Género.

Sexo	Total	Porcentaje
Femenino	19	22,6%
Masculino	65	77,4%
Total general	84	100%

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Gráfico 1: Porcentaje del Género.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Se evidencio de un total de 84 pacientes ingresados al estudio, el 77,4% son de género masculino, y apenas el 22,6% son de género femenino, nuevos con Carga Viral detectable y sin Tratamiento Antirretroviral de Máxima actividad.

Tabla 2 Edades: Distribución de los participantes por rangos de edad entre hombres y mujeres en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

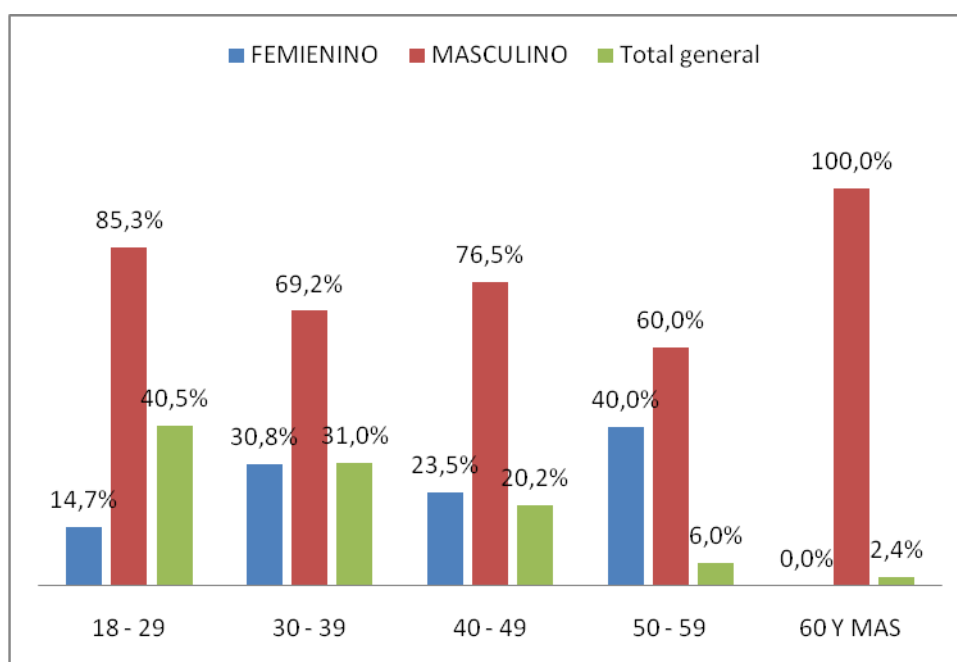
Tabla 2 Edades.

RANGO DE EDADES	Femenino	Masculino	Total general
18 - 29	5	29	34
30 - 39	8	18	26
40 - 49	4	13	17
50 - 59	2	3	5
60 y más	0	2	2
Total general	19	65	84

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Grafico 2: Edades.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio, el 40,5% se encuentran en una edad entre 18 a 29 años (14,7 mujeres y 85,3 hombres); el 31% de pacientes ingresados están entre las edades de 30 a 39 años (30,8% mujeres y el 69,2% hombres); mientras el 20,2% de pacientes ingresados al estudios se encuentran entre las edades de 40 a 49 años (23,5% mujeres y el 76,5% hombres); y el otro 8,4% de pacientes ingresados superan los 50 años de edad.

Tabla 3 Estado Civil: Distribución de los participantes entre su condición de estado civil en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

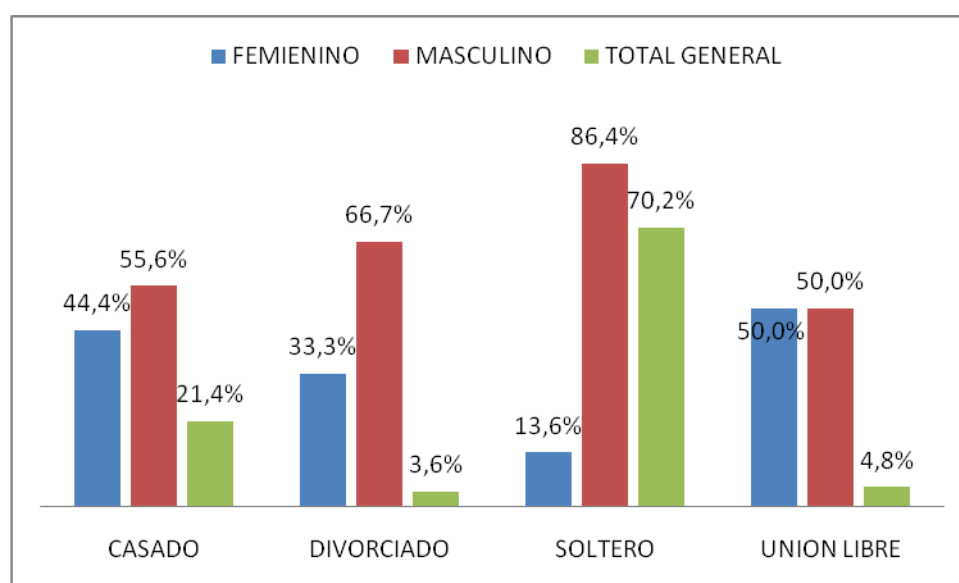
Tabla 3 Estado Civil.

Sexo	Casado	Divorciado	Soltero	Unión libre	Total general
Femenino	8	1	8	2	19
Masculino	10	2	51	2	65
Total general	18	3	59	4	84

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Gráfico 3: Porcentaje de Estado Civil.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio, el 70,2% son solteros (13,6% mujeres y 86,4% hombres), mientras el 21,4% pacientes ingresados son casados (44,4% mujeres y el 55,6% hombres); y el 8,4% de pacientes ingresados son divorciados o están en unión libre.

Tabla 4 Estado de afiliación: Distribución de los participantes en la atención del Estado de Afiliación en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

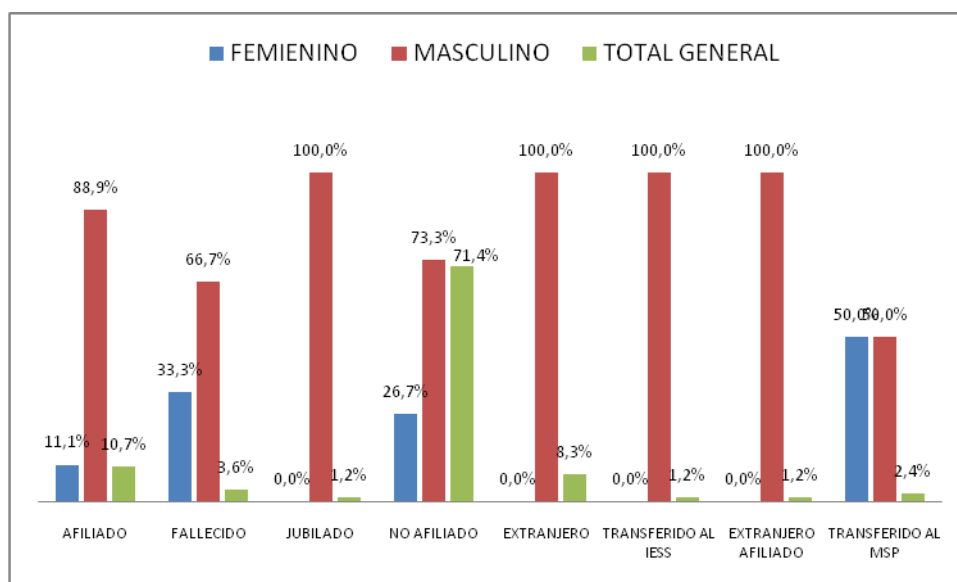
Tabla 4 Estado de afiliación.

SEXO	AFILIADO	FALLECIDO	JUBILADO	NO AFILIADO	EXTRANJERO	TRANSFERIDO AL IESS	EXTRANJERO AFILIADO	TRANSFERIDO AL MSP	TOTAL GENERAL
FEMENINO	1	1	0	16	0	0	0	1	19
MASCULINO	8	2	1	44	7	1	1	1	65
TOTAL GENERAL	9	3	1	60	7	1	1	2	84

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Gráfico 4 Estado de afiliación.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio, el 71,4% no son afiliados (26,7% mujeres y 73,3% hombres); mientras el 10,7% de pacientes ingresados son afiliados (11,1% mujeres y el 88,9% hombres); un 3,6 de pacientes que ingresaron fallecieron en el año 2015 (33,3% mujeres y el 66,7% hombres); así mismo se indica que el 8,3% de pacientes ingresados son extranjeros; y el otros 6% de pacientes ingresados tiene otras dependencias.

Tabla 5 Contagio: Distribución de los participantes en la condición del contagio en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

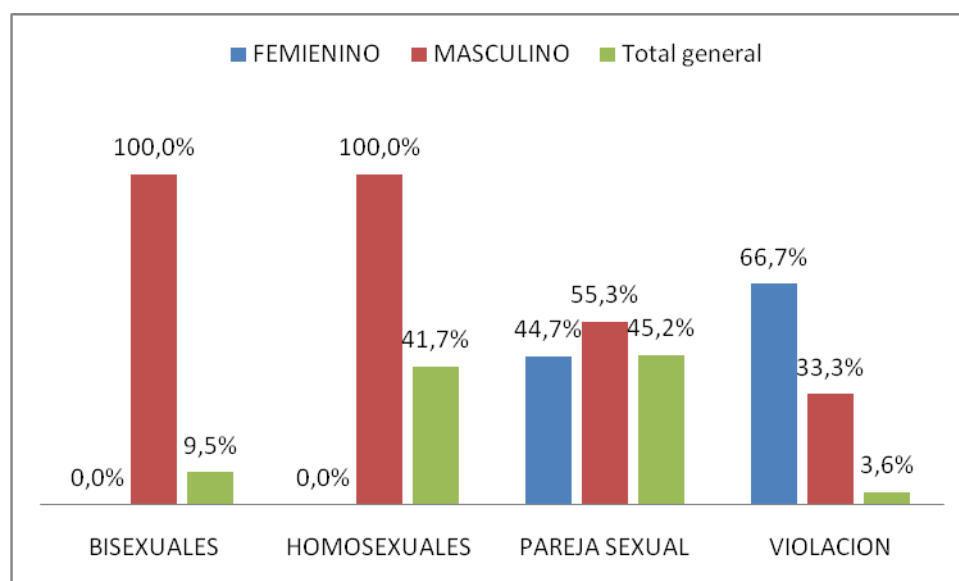
Tabla 5 Contagio.

Contagio	Femenino	Masculino	Total general
Bisexuales	0	8	8
Homosexuales	0	35	35
Pareja sexual	17	21	38
Violación	2	1	3
Total general	19	65	84

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Gráfico 5: Contagio.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; el 45,2% son parejas sexuales (44,7% mujeres y el 55,3% hombres); mientras el 41,7% de pacientes que ingresaron al estudio son homosexuales; otro 9,5% son bisexuales; y, el 3,6% fueron transmitidos por violación (66,7% mujeres y el 33,3% hombres).

Tabla 6 Escolaridad: Distribución de los participantes en la condición de estado de Escolaridad, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

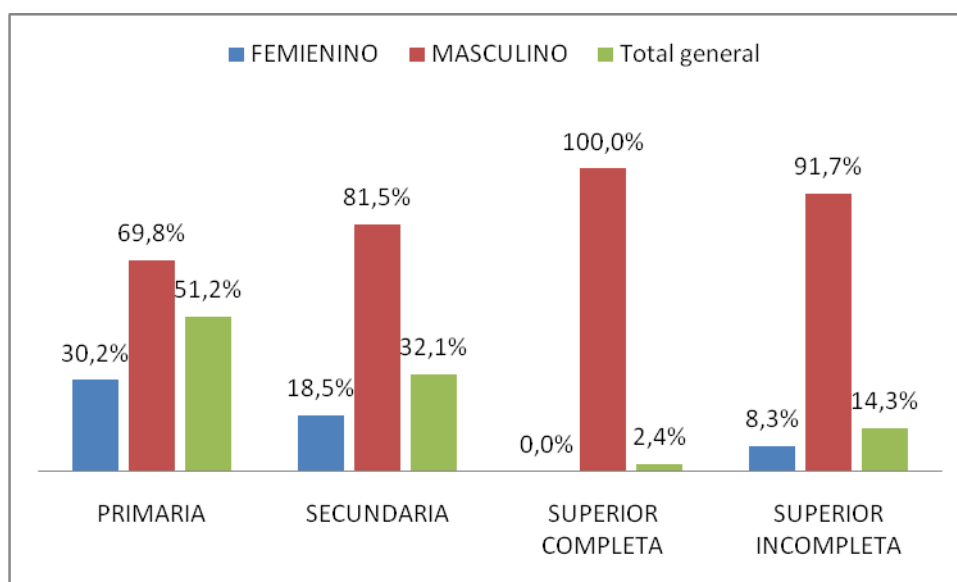
Tabla 6: Escolaridad.

Sexo	Primaria	Secundaria	Superior completa	Superior incompleta	Total general
Femenino	13	5	0	1	19
Masculino	30	22	2	11	65
Total general	43	27	2	12	84

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Gráfico 6: Escolaridad.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; el 51,2% tienen una escolaridad de primaria (30,2% mujeres y el 69,8% hombres); el 32,1% tienen una escolaridad de secundaria (18,5% mujeres y el 81,5% hombres); mientras el 14,3% de pacientes ingresados al estudio se encuentran cursan la escolaridad superior (8,3% mujeres y el 91,7% hombres); y apenas el 2,4% de los pacientes terminaron sus estudios universitarios.

Tabla 7 Consumo de sustancias: Distribución de los participantes en el consumo de sustancias, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

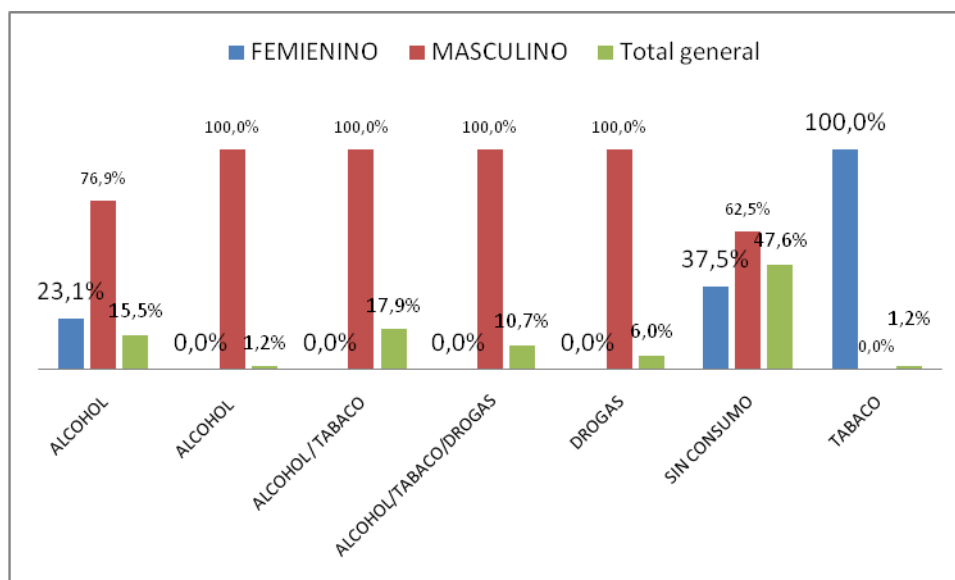
Tabla 7: Consumo de sustancias.

Sexo	Alcohol	Alcohol / tabaco	Alcohol/tabaco/drogas	Drogas	Sin consumo	Tabaco	Total general
Femenino	3	0	0	0	15	1	19
Masculino	11	15	9	5	25	0	65
Total general	13	15	9	5	40	1	84

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Grafico 7: Consumo de sustancias.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; el 47,6% no consumen algún tipo de drogas (37,5% mujeres y el 62,5% hombres); el 15,5% de pacientes ingresados consume alcohol (23,1% mujeres y el 76,9% hombres); mientras el 10,7% de pacientes ingresados ha manifestado que ingiere alcohol, tabaco u otro tipo de droga, de los cuales el 100% son hombres; otro 17,9% de pacientes manifiesta que ingiere alcohol y tabaco; el 5% ingiere drogas, y apenas el 1,2% de pacientes ingresados manifiesta que solo ingieren tabaco.

Tabla 8 ETS: Distribución de los participantes entre hombres y mujeres con Enfermedades de Trasmisión Sexual, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

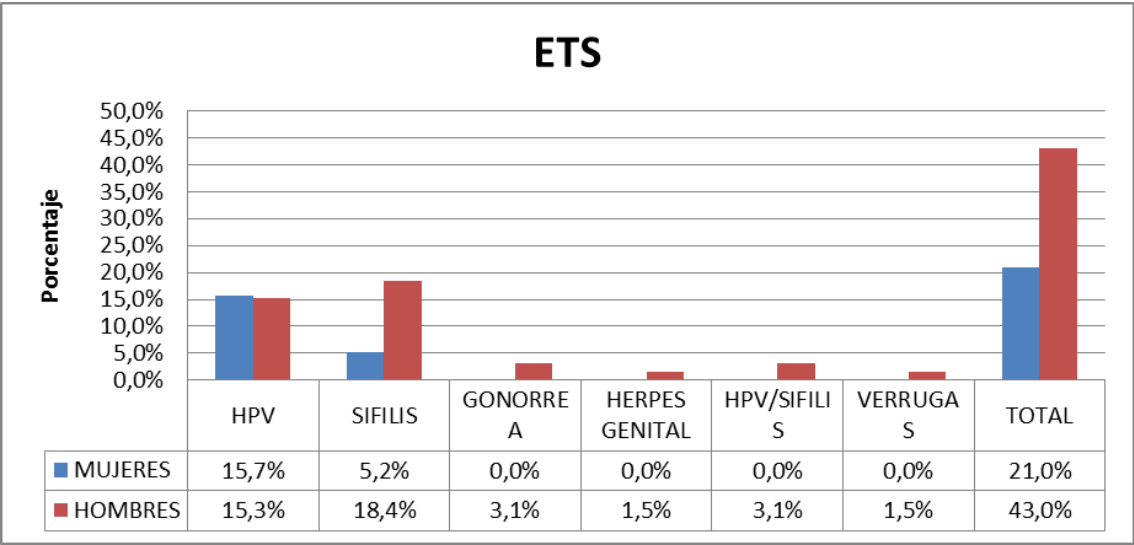
Tabla 8 ETS.

	Mujeres	Hombres
HPV	15,7%	15,3%
Sífilis	5,2%	18,4%
Gonorrea	0,0%	3,1%
Herpes genital	0,0%	1,5%
HPV/Sífilis	0,0%	3,1%
Verrugas	0,0%	1,5%
Total	21,0%	43,0%

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Grafico 8: Porcentaje ETS



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; los portadores de VIH con ETS fue el 21% en mujeres con el 1,7% de HPV y que el 43% de hombres tuvieron solo un 15,3% de infección; quiere decir que su infección es igual tanto en hombres como mujeres.

Mientras que la infección por Sífilis es más frecuente en hombres de 18,4% que en mujeres con un 5,2%; es decir que tanto mujeres como hombres debe realizarse una buena historia clínica y no descartar este tipo de infecciones asociadas.

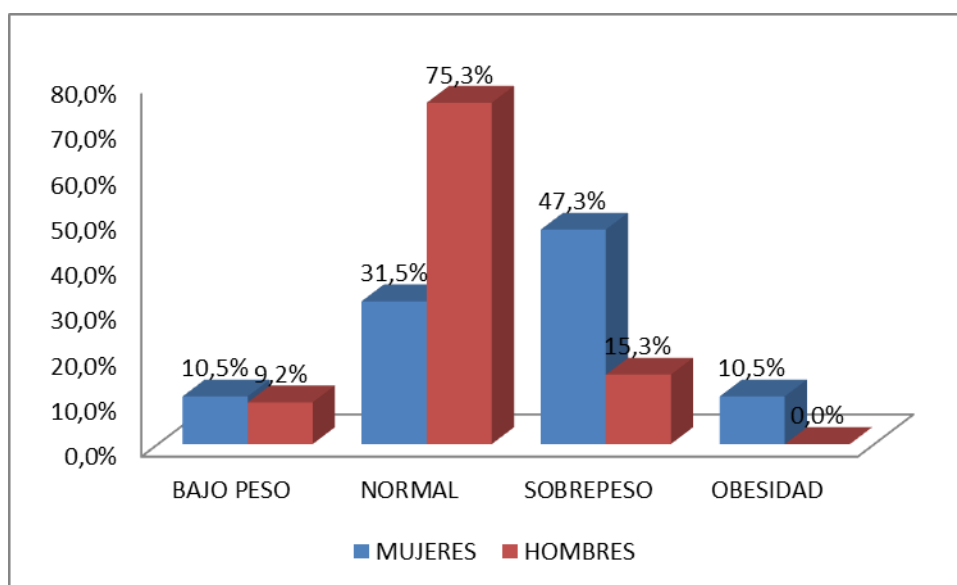
Tabla 9 IMC. Distribución de los participantes relacionados con el género y su Índice de Masa Corporal, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

	MUJERES	HOMBRES
BAJO PESO	10,5%	9,2%
NORMAL	31,5%	75,3%
SOBREPESO	47,3%	15,3%
OBESIDAD	10,5%	0,0%
TOTAL	19	65

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Grafico 9: IMC.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; para bajo peso fue 9,5% (mujeres 10,5% y hombres 9,2%); peso normal fue 65,4% (mujeres 31,5% y hombres 75,3%); sobrepeso 22,6% (mujeres 47,3% y hombres 15,3); obesidad 2,3% (mujeres 10,5%); es decir que el peso influye en el estado clínico del paciente.

Tabla 10 Enfermedades Oportunistas. Distribución de los participantes correlacionado con el género y enfermedad oportunista más frecuente, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

	Mujeres	Hombres
Sd. Desgaste	15,7%	36,9%
Tuberculosis	15,7%	26,1%
Candidiasis	15,7%	23,0%
Encefalopatía VIH	31,5%	12,3%
P. Jiroveci	0,0%	10,7%
Criptosporidium	10,5%	9,2%
Toxoplasmosis	0,0%	7,6%
Herpes zoster	5,2%	7,7%
Neumonía	0,0%	6,1%
Histoplasmosis	10,5%	1,5%
CMV	0,0%	3,0%
Criptococosis	0,0%	1,5%
Linfoma no Hodking	0,0%	1,5%
Leuco encefalopatía	0,0%	1,5%

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Grafico 10: Porcentaje entre el género y enfermedades oportunistas.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; se observó que de acuerdo al nivel de CD4 bajos y con enfermedades oportunistas más prevalentes en nuestro medio fue la tuberculosis acompañada con otras infecciones ya sean bacterianas, micóticas y virales en un 85%, como se aprecia en la gráfica ya que por lo general se asocia con síndrome de desgaste.

Es necesario aclarar que otra de las causas más que debe evaluarse es la encefalopatía y debe ayudarse junto con el apoyo de psicología y psiquiatría ya que estos pacientes están conglomerados con una serie de efectos secundarios como es la ingesta de drogas, alcohol, tabaco, la abstinencia e

incluso depresión, ansiedad. Sin embargo refieren pérdida de memoria en otras cosas por lo que es menos frecuente su diagnóstico de encefalopatía por VIH.

Tabla 11 Lesión VIH. Distribución de los participantes con otras enfermedades no oportunistas, causadas por la propia infección de VIH, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

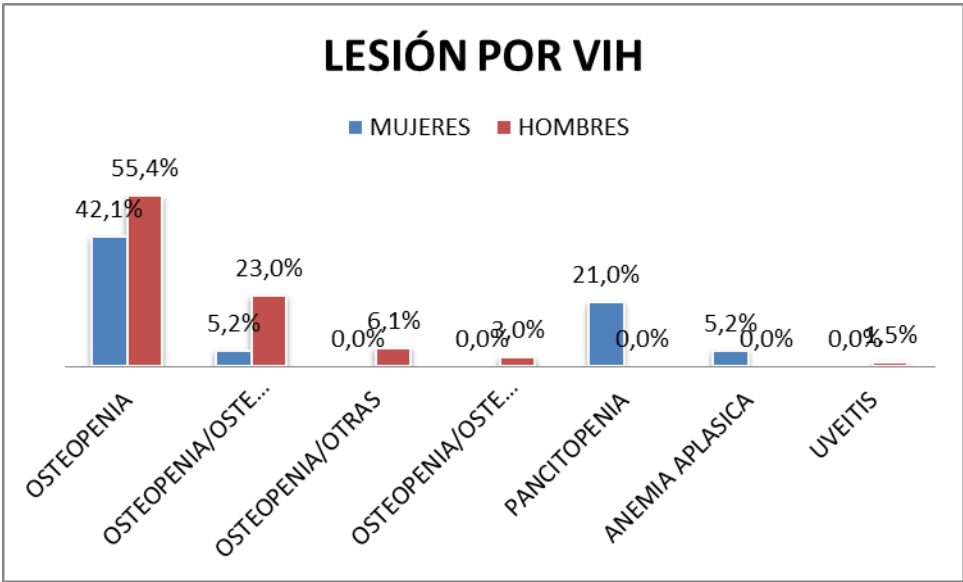
Tabla 11: Lesión por VIH

Lesión por VIH	Mujeres	Hombres
Osteopenia	42,1%	55,4%
Osteopenia/osteoporosis	5,2%	23,0%
Osteopenia/otras	0,0%	6,1%
Osteopenia/osteoporosis/otras	0,0%	3,0%
Pancitopenia	21,0%	0,0%
Anemia aplásica	5,2%	0,0%
Uveítis	0,0%	1,5%
Total	73,6%	89,2%

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

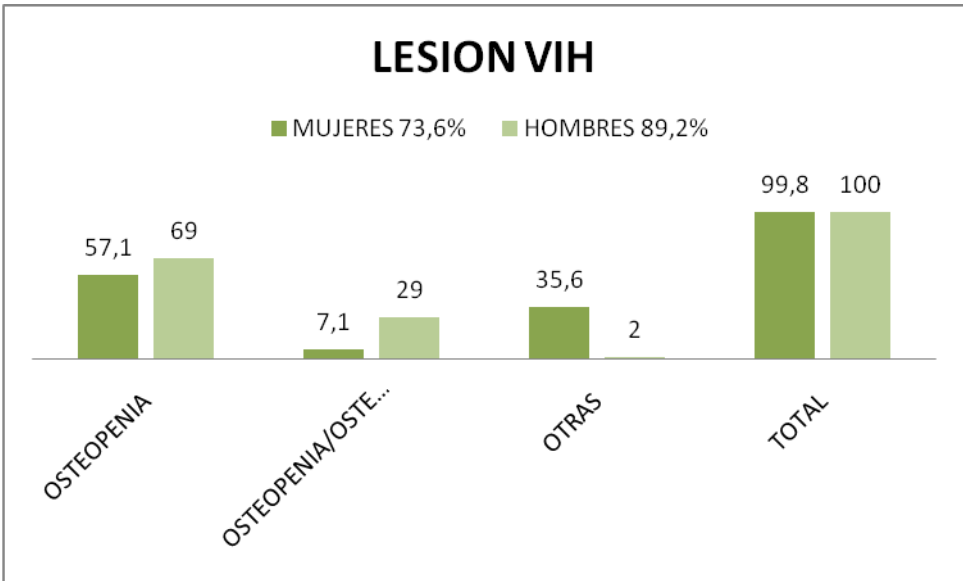
Gráfico 11.1: Lesión por VIH.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Gráfico 11.2: Lesión por VIH.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; se observó que la lesión por VIH con Osteopenia tanto mujeres como hombres, previa a la toma de otros medicamentos como el TARV fueron 69% hombres y 57,1% mujeres; pero osteopenia y osteoporosis (7,1% mujeres y 29% hombres); otras lesiones como hematológicas, renales, neuropatías y oftálmicas (mujeres 35,6% y hombres 2%).

Tabla 12 Enfermedades Cardiovasculares y Otras: Distribución de los participantes entre el género y con enfermedades correlacionadas a riesgo cardiovascular, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

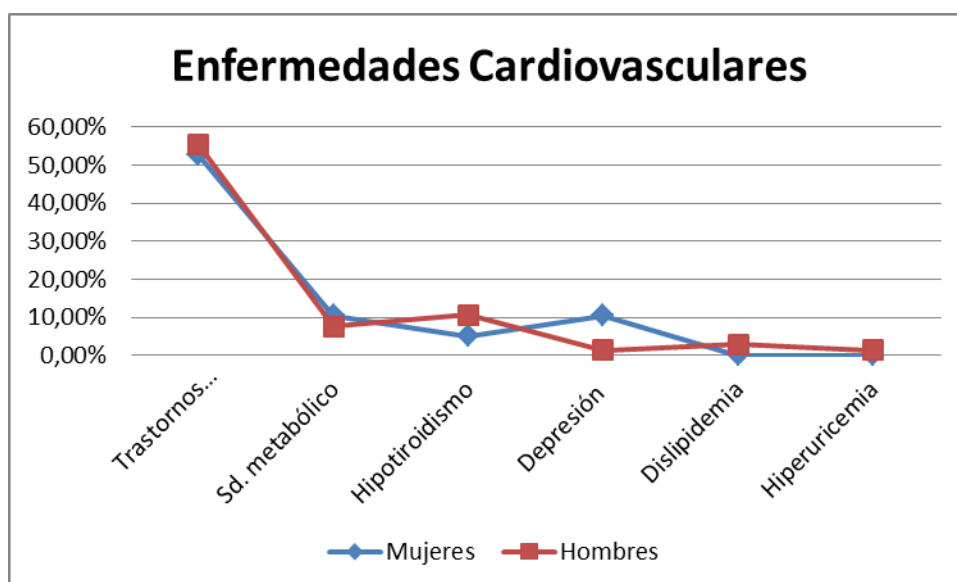
Tabla 12: Enfermedades Cardiovasculares y Otras.

Enf. Cardiovasculares	Mujeres	Hombres
Trastornos comportamiento/pensamiento	52,6%	55,3%
Sd. Metabólico	10,5%	7,6%
Hipotiroidismo	5,2%	10,7%
Depresión	10,5%	1,5%
Dislipidemia	0,0%	3,0%
Hiperuricemia	0,0%	1,5%
Total	78,9%	80%

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Grafico 12: Enfermedades Cardiovasculares y Otras.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De los 84 pacientes ingresados al estudio se observa que hay más trastornos neuropsiquiátricos tanto en hombres como en mujeres; probablemente se relacionen por la información reciente y el desconocimiento de la Infección por el VIH; sin embargo, se acompañan con enfermedades cardiovasculares apreciables en hombres que en mujeres, pero menos frecuentes.

Tabla 13 NIVELES DE CD4. Distribución en los participantes entre hombres y mujeres con niveles de CD4+, correlacionado con las enfermedades oportunistas, en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

Observemos que los niveles de CD4 se pueden correlacionar con las enfermedades oportunistas que luego se observaran.

Tabla 13. 1 Nivel de CD4.

Nivel CD4	<50	<100	<150	<200	<350	<500	>500	Total
Mujeres	1	4	3	3	7	1	0	19
Hombres	10	16	6	3	17	8	5	65
Total	11	20	9	6	24	9	5	84

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

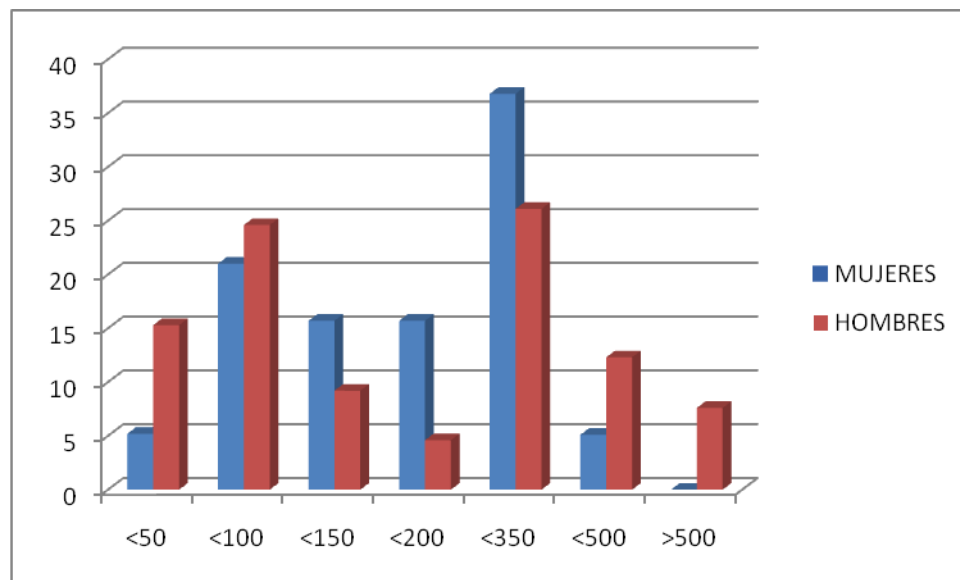
Tabla 13. 2 Porcentaje de los niveles de CD4+, correlacionado entre el género.

CD4	Mujeres	Hombres
<50	5,2%	15,3%
<100	21%	24,6%
<150	15,7%	9,2%
<200	15,7%	4,6%
<350	36,8%	26,1%
<500	5,1%	12,3%
>500	0%	7,6%

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Gráfico 13: Porcentaje de los niveles de CD4+, correlacionado entre el género.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; se observó que de acuerdo a los niveles de CD4 obtenidos en la muestra el 13% tenían CD4 <50 (5,2% mujeres y 15,3% hombres); el 23,8% tenían <100 CD4 (21% mujeres y 24,6% hombres); el 10,7% tenían CD4<150 (15,7% mujeres y 9,2% hombres); el 7,1% tenían <200 CD4 (15,7% mujeres y 4,6% hombres); el 28,5% tenían <350 CD4 (36,8% mujeres y 26,1% hombres); el 10,7% tenían <500 CD4 (5,1% mujeres y 12,3% hombres); 5,9 % tenían > 500 CD4 (0% mujeres y 7,6% hombres); en su contexto se apreció que tanto en hombres como en mujeres los niveles más altos de CD4 se encontraban en <100 y <350 CD4.

Tabla 14 TNF α en mujeres y Carga Viral. Distribución de los participantes con los niveles de Carga Viral y TNF α , en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

Tabla 14. 1: TNF α en mujeres y Carga Viral.

TNF α mujeres	CV <10000	CV >10000	CV > 100000
< 4,6 pg/ml	1		1
4,6 - 12,4 pg/ml		5	2
> 12,4 pg/ml	1	4	3
> 100 pg/ml		1	
> 150 pg/ml		1	
TOTAL	2	11	6

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

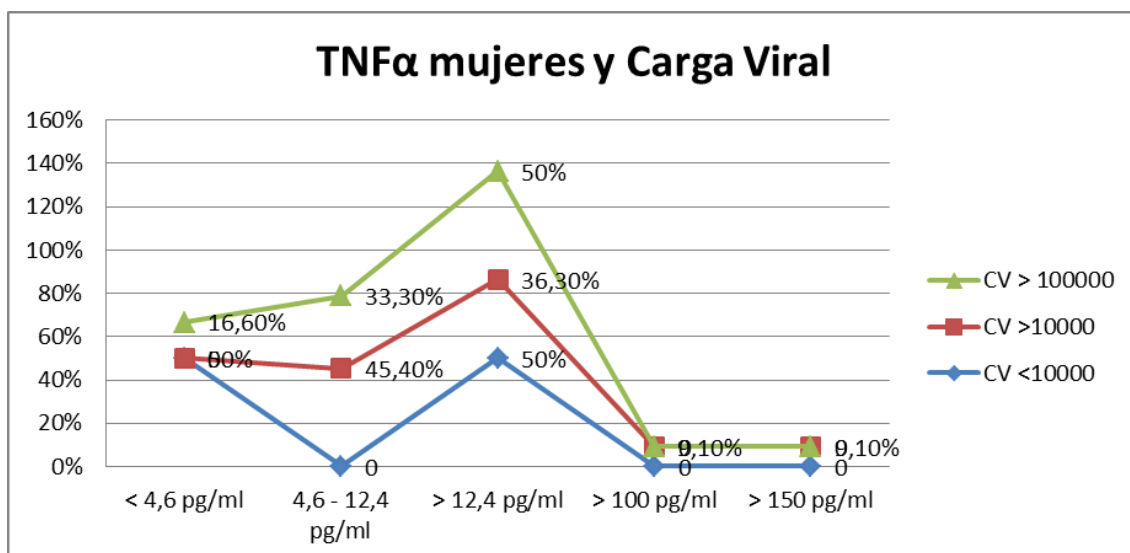
Tabla 14. 2: Porcentaje del TNF α en mujeres y Carga Viral.

TNF α mujeres	CV <10000	CV >10000	CV > 100000
< 4,6 pg/ml	50%		17%
4,6 - 12,4 pg/ml		45%	32,5%
> 12,4 pg/ml	45,5%	36%	50%
> 100 pg/ml		9%	
> 150 pg/ml		9%	
TOTAL	10,5%	58%	31,5%

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Grafico 14: Porcentaje del TNF α en mujeres y Carga Viral.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; se observó que en el grupo de las 19 mujeres no tuvo relación la carga viral con el TNF α ; sin embargo puede estar relacionado con la cantidad de enfermedades oportunistas y el aumento del valor del TNF α que presenta el paciente que provoque esta variable, porque al sobrepasar los 150 falleció la paciente.

Tabla 15 TNF α en Hombres y Carga Viral. Distribución de los participantes entre el género del Hombre relacionado con los niveles de Carga Viral y TNF α , en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

Tabla 15. 1: TNF α en Hombres y Carga Viral.

TNF α hombres	CV <10000	CV >10000	CV > 100000	CV 1000000
< 4,6 pg/ml				
4,6 - 12,4 pg/ml	1	11	4	
> 12,4 pg/ml	3	15	20	5
> 100 pg/ml		1	3	
> 150 pg/ml			1	1
TOTAL	4	27	28	6

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

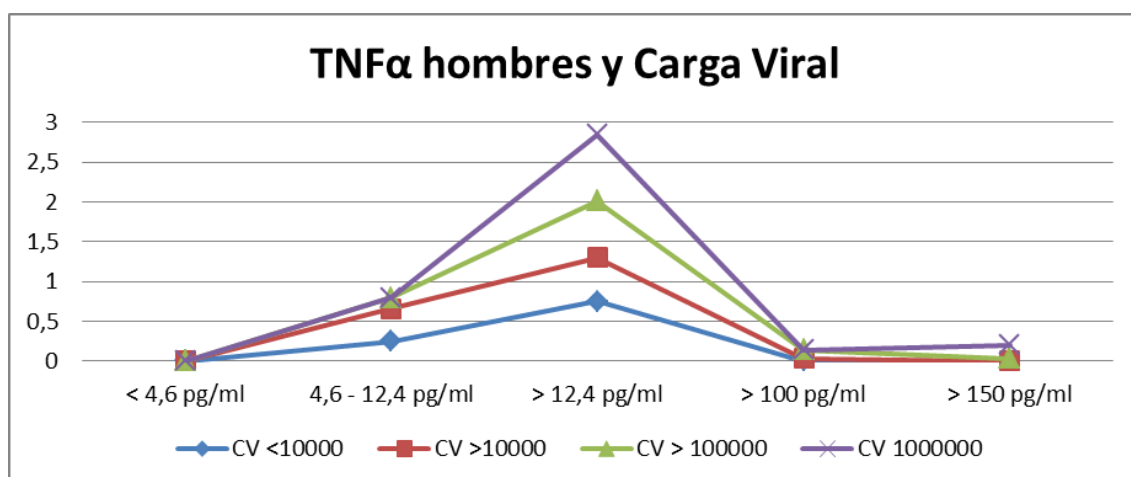
Tabla 15. 2: TNF α en Hombres y Carga Viral.

TNF α hombres	CV <10000	CV >10000	CV > 100000	CV 1000000
< 4,6 pg/ml				
4,6 - 12,4 pg/ml	25%	41%	14%	
> 12,4 pg/ml	75%	55%	71%	83%
> 100 pg/ml		4%	11%	
> 150 pg/ml			4%	17%
TOTAL	6%	42%	43%	9%

Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

Gráfico 15: TNF α en Hombres y Carga Viral.



Fuente. Base de datos e Historias Clínicas del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de la Clínica de VIH.

Elaboración: Autor.

De un total de 84 pacientes ingresados al estudio; se observó que en el grupo de los 65 hombres también no tuvo relación la carga viral con el TNF α ; igual se relacionan con más enfermedades oportunistas y el aumento del valor del TNF α que sobrepase los 150 fallecieron 2 pacientes.

Tabla 16 Factores asociados con niveles normales y altos del TNF α como marcador inflamatorio en pacientes VIH-SIDA del Hospital “Eugenio Espejo” de Quito.

	Grupo 1 < 12,4 pg/ml	Grupo 2 < 50 pg/ml	Grupo 3 > 50 pg/ml
Marcador inflamatorio			
Factor de Necrosis Tumoral Alfa	25 pte (29,7%)	46 pte (54,7%)	13 pte (15,4%)
Característica basales de los pacientes			
Edad mediana (P18-75)	28 años	33 años	35 años
Sexo varón n (%)	16 (24,6%)	39 (60%)	10 (15,4%)
Mujer n (%)	9 (47,4%)	7 (36,8%)	3 (15,8%)
Factores de riesgo para infección por VIH n (%)			
Consumo de drogas	3 (12%)	6 (13%)	5 (38%)
Transmisión sexual HSH	8 (32%)	25 (54%)	2 (15,4%)
Tabaquismo n (%)	6 (24%)	16 (34,7%)	2 (38,4%)
Años de evolución de la infección por VIH, mediana			
Estadio C, n (%)	1 (4%)	19 (41,3%)	10 (92,3%)
Linfocitos CD4/mm ³	5 (<200)	28 (<200)	13 (<200)
Carga Viral detectable (10 – 500 cop/ml), n (%)	23 (92%)	39 (84,7%)	10 (76,9%)
Comorbilidades			
IMC Mediana	22	23,5	21
Hepatitis B crónica	-	-	-
Diabetes, n (%)	4%	-	-
Hipertensión, n (%)	4%	-	-
Enfermedad Cardiovascular previa, n (%)	3 (12%)	13 (28,2%)	10 (76,9%)
Osteopenia, n (%)	11 (44%)	28 (60,8%)	9 (69,1%)
Osteoporosis, n (%)	5 (20%)	9 (20%)	4 (30,7%)
Linfoma No Hodking, n (%)	-	1 (2,1%)	-
Sarcoma de Kaposi, n (%)	-	-	-
Enfermedades Venéreas, n (%)	7 (28%)	20 (43,4%)	5 (38,4%)
Trastornos neurocognitivos por VIH, n (%)	2 (8%)	22 (48%)	6 (46,1%)
Colesterol total, mediana	164,5 mg/dl	156 mg/dl	115 mg/dl
Triglicéridos, mediana	137,5 mg/dl	141 mg/dl	129 mg/dl
Aclaramiento de la Creatinina, MDRD ml/min/1,73m ²			
Hombres	83,6 ml/min	37,5 ml/min	36,8 ml/min
Mujeres	123,9 ml/min	135 ml/min	114,8 ml/min
Proteínas/Albumina			
Baja	0,40	0,28	0,28
Alta	0,52	0,61	0,61

Fuente. Pacientes diagnosticados de VIH-SIDA con Carga Viral detectable y sin TARV comparado con TNF α , en la Clínica de VIH del Hospital “Eugenio Espejo” de la ciudad de Quito de febrero a junio del 2015.

Elaboración: Autor.

CAPITULO V

DISCUSION

La presente investigación forma parte de una estrategia para mejorar el conocimiento sobre las formas fisiopatológicas del mecanismo inmune, que presentan las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); sin embargo, varios informes nacionales indican que la infección por el VIH se ha incrementado en un 77,4% en hombres y 22,6% en mujeres. En el estudio realizado por la autora María C Cabezas y otros, publicado en febrero 2013 ⁽¹⁰⁾, se determinó la presencia del VIH en el 65,1% en hombres y 34,9 % en mujeres. En la actualidad se concluye que, el VIH se ha incrementado en un 12,3% para la población investigada.

Dando como resultados a la investigación del VIH que; el 40,5% corresponden a las edades entre 18-29 años (14,7% en mujeres; 85,3% en hombres), contagiados; el 31% en las edades que comprende 30-39 años (69,2% en hombres; 30,8% en mujeres), contagiados; mientras el 28,5% corresponde a las edades superiores a los 40 años. En la presente investigación se visualiza que el 70,2% son solteros (86,4% en hombres; 13,6% en mujeres), contagiados; mientras que el 21,4% son casados (55,6% en hombres; 44,4% en mujeres), contagiados; y, el 8,4% corresponden a otros estados civiles.

Teniendo en cuenta que, el 85,7% de las personas infectadas no cuentan con Seguro Social (73,3% en hombres; 26,7% en mujeres); el 10,7% de las personas infectadas cuenta con Seguro Social y un 3,6% son fallecidos.

Se determina que, el contagio del VIH se relaciona con la actividad sexual mantenida con los individuos infectados, presentándose de la siguiente manera: un 45,2% se da en parejas heterosexuales, mientras que el 41,7% son homosexuales, el 9,5% en parejas bisexuales y un 3,6% en casos de violación; de los cuales el 66,7% corresponde a mujeres y 33,3% a hombres.

Cabe destacar que debido a la actividad sexual que presentan los individuos infectados por el VIH, el riesgo de contagio ha ido incrementándose en el transcurso del tiempo, a esto se suma el hecho de que muchos de los infectados mantienen relaciones sexuales sin una adecuada protección, probablemente debido a la falta de información en cuanto al uso del preservativo. Además el presente estudio indica que el 15,5% de la población estudiada ingiere alcohol (76,9% en hombres; 23,1% en mujeres), mientras que el 47,6% no ingiere ningún tipo de droga, pero en cambio el 1,2% apenas manifiesta haber ingerido tabaco. La actividad sexual junto con la mezcla de alcohol y drogas es una de las causas probables para el contagio del VIH.

A nivel nacional se puede identificar que el nivel de educación índice significativamente al contagio del VIH, con 51,2% en escolaridad primaria (69,8% en hombres; 30,2% en mujeres), el 32,1% en educación secundaria (81,5% en hombres; 18,5% en mujeres), el 14,3% con nivel de educación superior incompleto (91,7% en hombres; 8,3% en mujeres), y apenas el 2,4% terminaron sus estudios universitarios y laboran actualmente. Lo que refleja que en nuestra sociedad existe el tabú de la sexualidad.

Es importante identificar a las personas infectadas con el VIH, con la finalidad de controlar la cadena de transmisión que provoca su infección. La prueba de VIH o microelisa de tercera o cuarta generación es esencial para evitar la propagación de la infección durante el periodo de ventana. Hoy en día se puede observar que los individuos que muestran algún signo o síntoma de infección no acuden al médico para la obtención de su diagnóstico, sabiendo que los mismos se auto medicaban para disminuir sus molestias.

Se determina que el contagio es producto de su actividad de sexual. El 21% de los individuos infectados por VIH indican infección por HPV (43% en hombres; 15,7% en mujeres); y con menos frecuencia es la Sífilis (18,4% en hombres; 5,2% en mujeres); es decir, que en relación al estudio realizado por María C Cabezas y otros en el 2013, se ve su incremento asociado con otras infecciones. Es por eso que su control y seguimiento es prioridad para evitar más su propagación y así disminuir el riesgo de mortalidad.

Al ser diagnosticados por VIH se observó que el 65,4% presentaron un peso normal (75,3% en hombres; 31,5% en mujeres); el 9,5% presentaron peso bajo (10,5% en mujeres; 9,2% en hombres); el 22,6% presentaron sobrepeso (47,3% en mujeres; 15,3% en hombres), y un 2,3% con obesidad (10,5% mujeres), influyendo también en su estado clínico de la infección.

En relación al presente estudio, el tejido adiposo consta de componentes esenciales, los adipocitos y la matriz estromo-vascular. Para esto los adipocitos constituyen la célula específica del mismo, que es capaz de acumular lípidos.

Mientras que la fracción estromo-vascular está compuesta por una matriz de colágeno, nervios, sangre y vasos linfáticos, encontrándose múltiples subpoblaciones celulares como fibroblastos, preadipocitos y células del Sistema mononuclear fagocítico (SMF), principalmente monocitos y macrófagos. Estas células son inductoras y responsables de provocar también una respuesta inflamatoria aguda o crónica; sin embargo, al igual con nuestro estudio a causa de tener la infección se ve afectado por el sistema inmune, esto quiere decir, que las barreras entre el ambiente y el hospedero se encuentran alterados (piel, mucosas del aparato digestivo, respiratorio y genitourinario). Dichos epitelios producen péptidos con una función antibiótica natural llamadas defensinas. La síntesis de defensinas aumenta en respuesta a citoquinas inflamatorias como la IL1, TNF que son producidas por los macrófagos y otras células en respuesta a los microorganismos que buscan alterar y dañar la defensa del organismo. Estas citoquinas inflamatorias intervienen igual en la defensa del organismo, activando fagocitos y destruyendo células infectadas; es decir, que la mayoría de las personas infectadas por VIH y el peso no demuestran inflamación aguda, sino más bien, a otras causas o enfermedades tales como (infecciones, neoplásicas y otras).

Es por eso, que en nuestra población la causa más frecuente de infección es la Tuberculosis, que se ha incrementado en pacientes portadores con VIH. Obteniéndose un 26,7% en hombres y 15,7% en mujeres; y la presencia del Síndrome de desgaste con un 37% en hombres y un 15,7% en mujeres.

Al presentar estas manifestaciones clínicas, adyacente con la infección del VIH, el sistema monocito-macrófago, al igual que las células dendríticas, son uno de los componentes celulares más importantes tanto en la inmunidad innata como adquirida, que viéndose afectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), inducen la presentación de antígenos a los linfocitos T y B; en este caso a los que expresan el receptor CCR5. Esto explicaría la selección de las sepas con tropismo CCR5 en los estadios iniciales de la infección, y la baja transmisibilidad por vía sexual de las variantes CXCR4. Los linfocitos son destruidos por efecto citopático directo y por fenómenos de apoptosis.

Esto quiere decir, que la presencia de Linfocitos CD4 y CD8 comienzan a reducirse, observándose valores en nuestro estudio de un 13% de CD4 <50 cel/ul (15,3% en hombres; 5,2% en mujeres); el 23,8% de CD4 < 100 cel/ul (24,6% en hombres; 21% en mujeres); el 10,7% de CD4 <150 cel/ul (15,7% en mujeres; 9,2% en hombres); el 7,1% de CD4 <200 cel/ul (15,7% en mujeres; 4,6% hombres); el 28,5% de CD4 <350 cel/ul (36,8% en mujeres; 26,1% en hombres); el 10,7% de CD4 <500 cel/ul (12,3% en hombres; 5,1% en mujeres).

Los individuos infectados por VIH, la mayoría con afectación sistémica y en fase SIDA, se observó que hubo una mayor frecuencia con niveles de CD4 <100 y < 350 cel/ul, comprometiendo su sistema inmune, afectando además a otros órganos y sistemas; del cual en nuestro país, actualmente no existen datos estudiados. Es decir, como son: la Osteopenia 69% en hombres y 57,1% mujeres; Osteopenia y Osteoporosis 29% hombres y 7,1% mujeres. Además, es importante describir las enfermedades cardiovasculares, ya que estas son

evolutivas a la enfermedad infecciosa por el VIH y considerada como enfermedad crónica inflamatoria.

Toda esta información obtenida de estudios realizados en otros países nos indica que, que al poseer un sistema inmune deficiente, por la disminución de linfocitos CD4 secundario al VIH, la secreción o inducción de citoquinas inflamatorias se encuentre alterado, con fin de provocar un estado inflamatorio crónico, y que este sea el causante de provocar la inducción de la respuesta inflamatoria del paciente con VIH.

Es por eso que el TNF α comparado con la Carga Viral de los individuos infectados por VIH, muestren en nuestro estudio una prevalencia del 39,25% en pacientes sin recibir tratamiento antirretroviral, en su contexto no es estadísticamente significativo con la infección, sino más bien a las múltiples enfermedades infecciosas, que estas son las precursoras probables de desencadenar una mayor cantidad de citoquinas inflamatorias y con ello la muerte de los pacientes infectados.

Observándose que al tener una Carga viral >10.000 cop/ml y con un TNF α de 4,6 – 12,4 pg/ml, se encuentran los valores dentro de lo normal, con el 45,4% para mujeres y 40,7% para hombres; mientras que al tener valores de TNF α >12,4 pg/ml se encuentran ligeramente alterados con el 55,5% para hombres y 36,3% para mujeres. Pero al tener una Carga viral > 100.000 cop/ml y con TNF α de 4,6-12,4 pg/ml se encontraban dentro de valores normales el 33,3% para mujeres y 14,2% para hombres; mientras que al tener valores de un TNF α

> 12,4 pg/ml muestran una alteración más frecuente con la Carga Viral, con el 71,4% para hombres y 50% para mujeres. Estos valores reflejan que no es estadísticamente significativo al tener una Carga viral normal o alta comparado con TNF α .

Lo que si se registró en pocos pacientes que fallecieron con VIH, asociado a enfermedades oportunista, tuvieron un TNF α mayor de 150 pg/ml, con Cargas Virales > 100.000 y 1000.000 copias/ml.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

1. El número de participantes con VIH nuevos incluidos en la investigación fueron de edades distintas observándose un mayor número de pacientes jóvenes entre hombres y mujeres con mayor frecuencia las personas solteras quienes al no tener un trabajo fijo acuden a los hospitales de salud pública.
2. Dentro del grupo investigado, existe un mayor número correspondiente al género masculino, dado que la tendencia sexual y su actividad juegan un rol importante al momento de adquirir la infección por VIH e incluso otro tipo de infecciones de transmisión sexual como se aprecia en los resultados del estudio: el HPV y Sífilis, cuyos pacientes buscan ayuda ya sea de una forma temprana o tardía. Sin embargo, al no poseer los recursos económicos suficientes buscan la forma de terminar con su existencia en razón de la información limitada que tienen sobre el verdadero alcance de la enfermedad, es allí donde radica la importancia de la consejería al inicio de su atención y tratamiento.
3. Además, cabe mencionar que los pacientes o los individuos infectados por el VIH al no tener recursos económicos, sociales y culturales suficientes sean propensos a adquirir hábitos inadecuados como el consumo de bebidas alcohólicas y sustancias ilícitas induciendo en ellos cambios comportamentales; razón por la cual los pacientes con VIH

tienden a una mayor propensión a sufrir de demencia y trastornos neurocognitivos.

4. EL hecho de tener un deterioro progresivo del sistema inmune provocado por la enfermedad del VIH, incrementa en los pacientes la propensión a adquirir múltiples enfermedades oportunistas, sean estas de origen viral, bacteriano, micótico y parasitario; provocando una respuesta inflamatoria sea esta aguda o crónica, conduciendo a un desarrollo cada vez más desastroso e incluso con la aparición de otras enfermedades que comprometen a órganos, aparatos y sistemas.
5. Así, la infección por VIH incluye el deterioro progresivo del sistema inmunitario, logrando el desarrollo de una cascada de eventos intracelulares que terminan en la regulación de diversos genes, determinantes de muchas funciones biológicas como es la estimulación para la proliferación de Linfocitos T, proliferación celular, resorción ósea, lisis tumoral, fiebre e incremento en la síntesis de reactantes de fase aguda.
6. En el presente estudio, el TNF α y comparado con la Carga Viral de los pacientes, se evidenció que existe una prevalencia del 39.25% lo que estadísticamente hablando no es significativa; ya que por tener disminuido su sistema inmune surgen otras hipótesis para poder replantear y decir que: asociado a enfermedades oportunistas y no oportunistas sean efectoras del incremento de producción alterada de

otras citoquinas inflamatorias asociada con $\text{TNF}\alpha$ que es la causante de necrosis hemorrágica en tejidos que han provocado destrucción o cambios morfológicos, por la alteración genética que tiene el virus.

7. En la actualidad existe suficiente evidencia del papel de esta citoquina en diversos procesos patológicos inflamatorios, infecciosos y autoinmunes. El $\text{TNF}\alpha$ se produce principalmente en los monocitos y los macrófagos, pero también en linfocitos B, T, y en los fibroblastos. Actúa como un potente inductor paracrino estimulando la síntesis de otras citoquinas pro inflamatorias en especial IL-1, IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos. Además, promueve la síntesis de moléculas de adhesión por parte de los fibroblastos y células endoteliales lo que resulta en un incremento de la adhesión y migración celular a los sitios de inflamación.

8. El $\text{TNF}\alpha$ es capaz de reproducir todo el fenómeno de respuesta inflamatoria observado en el shock séptico inducido por endotoxinas bacterianas y de hecho sus niveles sanguíneos se encuentran aumentados en la sepsis severa; lo que quiere decir, que tanto los niveles altos y bajos de Carga Viral no representan cambios en la respuesta inflamatoria sino a los asociados a múltiples enfermedades oportunistas y no oportunistas quienes causan alteración multiorgánica. El proceso de muerte programada o apoptosis se da en infecciones severas con producción sistémica que incluso provocan su alta mortalidad, y así llegando a concluir que al tener un alto nivel de $\text{TNF}\alpha >$

150 pg/ml, conlleva a la destrucción celular y muerte de la persona infectada por VIH. Situación que se observó en 3 pacientes que fallecieron en nuestra unidad de atención integral de VIH, los cuales al ser hospitalizados se encontraban en un proceso terminal de su enfermedad.

CAPITULO VII

RECOMENDACIONES

1.- En cuanto a la población estudiada, se puede decir que la intervención de consejería y la primera consulta médica cuenta mucho para la adherencia del paciente con buena información de la enfermedad.

2.- El interés demostrado por los pacientes en acudir a las siguientes visitas y la calidad de atención que se brinda al usuario es de suma importancia para su vigilancia.

Esta motivación debe ser aprovechada para mejorar su atención en temas que trascienda su enfermedad y desarrollo de otros, es así la relación médico-paciente tengan una confianza y seguridad para el inicio y mejorar la adherencia al tratamiento.

3.- Además se recalca la necesidad de que exista la posibilidad de un número más amplio de variables que incluyan la determinación de parámetros que evalúen la función normal del paciente y que permita estimar que otras comorbilidades puedan aparecer en esta población vulnerable e incluso su ayudar a prevenir su muerte; admitiendo conclusiones más relevantes para la práctica clínica, así como la comparación de escalas para su determinación con los resultados obtenidos en estudios de nuestra población ya que no existen ninguna fuente de información.

CAPITULO VIII

LIMITACIONES

El estudio realizado contó con muchas limitaciones en cuanto a la predisposición de obtención del reactivo en nuestro país ya que este no se lo puede adquirir muy fácilmente.

- a. Costo
- b. Tiempo
- c. Sitio o lugar para procesarlo
- d. Cartas para la autorización en la utilización de los equipos en el INSPI “Guayaquil”.
- e. La petición a la Coordinación Zonal 9 para autorización, tiempo y costo del reactivo en otros sitios que se los pueda realizar.
- f. Autorización y desembolso como protocolo semilla en el INSPI.
- g. Otros sesgos son los pacientes transferidos o extranjeros que ya acuden con diagnóstico y TARGA.

BIBLIOGRAFIA:

1. Luis Enrique Soto Ramírez^{*}, Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Rev. invest. clín. vol.56 no.2 México abr. 2004.
2. Michel Sidibé. Director ejecutivo del ONUSIDA. Informe mundial: ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de sida 2013.
3. Dr. Alberto Castillo, Dra. Rosa Noemí Terán Terán, Dr. Nelson Ignacio Cevallos Salas. Guía de Atención Integral VIH/SIDA 2010. Sistema de Vigilancia del Programa Nacional de VIH/SIDA e ITS, Ministerio de Salud Pública. Pág: 1-109.
4. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines. June 18, 2008, pp. 1-289
5. Thiébaut R, Drylewicz J, Prague M, Lacabartz C, Beq S, et al. Quantifying and Predicting the Effect of Exogenous Interleukin-7 on CD4+ T Cells in HIV-1 Infection. May 2014 | Volume 10 | Issue 5 | e1003630.
6. José Verdejo, et al. Infección Aguda por el Virus de la inmunodeficiencia Humana. Campus Esther. Pág: 1-14.
7. Rafael Delgado. Características virológicas del VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(1):58–65
8. Bartlett J; Hirsch M; McGovern B. The stages and natural history of HIV infection. UpToDate 19,2, Disponible en: www.uptodate.com.
9. Mark Kelly. Natural history of HIV infection HIV. Management in Australasia a guide for clinical care AIDS. Medical Unit, Brisbane, QLD
10. María C Cabezas, Marco Fornasini, Nadia Dardenne, Teresa Borja and Adelin Albert. A cross-sectional study to assess knowledge about HIV/AIDS transmission and prevention measures in company workers in Ecuador. BMC Public Health 2013, 13:139.

11. C. Bradley Hare, MD, University of California San Francisco. Clinical Overview of HIV Disease. HIV InSite Knowledge Base Chapter January 2006; Content reviewed December 08, 2009.
12. Dennis H. Osmond, PhD, University of California San Francisco. Epidemiology of HIV/AIDS in the United States. HIV InSite Knowledge Base Chapter March 2003.
13. Byers VS, Levin AS, Malvino A, Waites L, Robins RA, Baldwin RW. A phase II study of effect of addition of trichosanthin to zidovudine in patients with HIV disease and failing antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994 Apr;10(4):413-20.
14. Mildvan D, Buzas J, Armstrong D, Antoniskis D, Sacks HS, Rhame FS, Mosbach EW, Pettinelli C. An open-label, dose-ranging trial of AL 721 in patients with persistent generalized lymphadenopathy and AIDS-related complex. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991 4(10):945-51.
15. Organización Mundial de la Salud. PROYECTO de Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra el VIH para 2016–2021. Versión abreviada - 5 de marzo de 2015.
16. Judith A. Aberg, Joel E. Gallant, Khalil G. Ghanem, Patricia Emmanuel, Barry S. Zingman, and Michael A. Horberg. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected with HIV: Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2014;58 (1 January).
17. Chan M; Sidibé M, Lake A. Global HIV/AIDS response: Epidemic update and health sector progress towards Universal Access Progress report 2011. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/data/en/>
18. World Health Organization. Global health sector strategy on hiv/aids 2011-2015.
19. Amaya Sánchez-Gómez, Jerry O. Jacobson, Orlando Montoya, Demetrio Magallanes, Wilson Bajaña, Oscar Avilés, Tito Esparza, Efraín Soria, Manuel A. González, Sonia Morales-Miranda. HIV, STI and Behavioral Risk Among Men Who have Sex with Men in a Setting of Elevated HIV Prevalence Along Ecuador's Pacific Coast. *AIDS Behav*. 2014 Nov 29.
20. Muesing MA, Smith DH, Cabradilla CD, Benton CV, Lasky LA, Capon DJ. La estructura del ácido nucleico y la expresión de la / linfadenopatía retrovirus del SIDA humano. *Naturaleza* 1985;313: 450-8.
21. Gallo R, Wong-Staal M, L Montagnier, Haseltine WA, nomenclatura gen Yoshida M. VIH / HTLV. *Naturaleza* 1988;333: 504.

22. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, George JR, Schochetman G, Jaffe HW, Luo CC, Kalish ML, Weniger BG, Pau CP, Schable CA, Curran JW. La diversidad genética emergente de VIH. La importancia de la vigilancia global para el diagnóstico, la investigación y la prevención. *Jama* 1996;275: 210-6.
23. Spira J, Wainberg MA, Loemba H. Impacto de la diversidad clado sobre el VIH-1 virulencia, sensibilidad a los fármacos antirretrovirales y resistencia a los medicamentos. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Feb; 51 (2): 229-40.
24. Caride E, Hertogs K, Despensa B. genotipificación y fenotipificación análisis de B y no B del VIH-1 subtipos de pacientes brasileños bajo TARGA (resumen 164). *Antiviral Therapy.* 2000: 5, Supl. 3: 128.
25. Pillay D, Sinka K, Rice P. Impacto del VIH-1 subtipo de mutaciones de resistencia NNRTI (resumen 163). *Antiviral Therapy.* 2000: 5, Supl 3: 128.
26. Goudsmit J, Volver NK, Nara PL. La diversidad genómica y la variación antigénica del VIH-1: vínculos entre la patogénesis, epidemiología y desarrollo de vacunas. *Faseb J* 1991; 5: 2427-36.
27. Carmichael A, Jin X, Sissons P. Análisis de la respuesta citotóxica-env específica de linfocitos T humanos (CTL) de tipo natural, el virus de la inmunodeficiencia humana 1 infección: baja prevalencia de amplia-env específica de reacción cruzada de CTL. *J Virol* 1996;70: 8468-76.
28. Kwong PD, Wyatt R, J Robinson, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Estructura de un sobre glicoproteína gp120 del VIH en complejo con el receptor CD4 y un anticuerpo humano neutralizante. *Naturaleza* 1998;393: 648-59.
29. Scarlatti G, Tresoldi E, Bjorndal A, Fredriksson R, Colognesi C, Deng HK, Malnati MS, Plebani A, Siccardi AG, Littman DR, Fenyo EM, Lusso P. En la evolución vivo de VIH-1 el uso de co-receptor y la sensibilidad a quimioquinas mediada por la supresión. *Nat Med* 1997;3: 1259-1265.
30. Chan DC, Kim PS. La entrada del VIH y su inhibición. *Cell* 1998;93: 681-4.
31. Miller MD, Farnet CM, Bushman FD. Complejos de inmunodeficiencia virus tipo 1 preintegración humanos: estudios de organización y composición. *J Virol* 1997;71: 5382-90.
32. Adams M, L Sharmeen, Kimpton J, Romeo JM, Garcia JV, Peterlin BM, Groudine M, la latencia Emerman M. celular en individuos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana con altos niveles de CD4 se pueden detectar por la presencia de promotor proximal transcripciones. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 1994;91: 3862-6.

33. Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. Un CDK9 asociada novela de tipo C ciclina interactúa directamente con el VIH-1 Tat y media su alta afinidad, loop-unión específica a TAR ARN. *Cell* 1998;92: 451-62.
34. Cullen BR. Los retrovirus como sistemas modelo para el estudio de las vías de exportación de ARN nuclear. *Virología* 1998;249: 203-10.
35. Zimmerman C, Klein KC, Kiser PK, Singh AR, Firestein BL, Riba SC, Lingappa JR. Identificación de una proteína esencial para el montaje de inmaduros VIH-1 cápsides host. *Naturaleza* 2002;415: 88-92.
36. Garnier L, Padres LJ, Rovinski B, Cao SX, Testamentos JW. Identificación de los dominios finales retrovirales como determinantes de tamaño de partícula. *J Virol* 1999;73: 2309-20.
37. Le Gall S, Erdtmann L, S Benichou, Berlioz-Torrent C, Liu L, R Benarous, Heard JM, Schwartz O. Nef interactúa con la subunidad mu de los complejos adaptadores clatrina y revela una señal de clasificación críptico en las moléculas MHC I. *Inmunidad* 1998;8: 483-95.
38. Collins KL, Chen BK, Kalams SA, Walker BD, proteína Baltimore D. VIH-1 Nef protege a las células primarias infectadas en contra de matar por los linfocitos T citotóxicos. *Naturaleza* 1998;391: 397-401.
39. Xu XN, Laffert B, Screatton GR, Kraft M, Wolf D, Kolanus W, Mongkolsapay J, McMichael AJ, Baur AS. La inducción de la expresión de ligando de Fas por el VIH implica la interacción de Nef con el receptor de células T de la cadena zeta. *J Exp Med* 1999;189: 1489-1496.
40. Greenway AL, McPhee DA, Allen K, R Johnstone, Holloway G, J Mills, Azad A, Sankovich S, P. Lambert virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 Nef se une al tumor supresor p53 y protege las células contra la apoptosis mediada por p53. *J Virol* 2002;76: 2692-702.
41. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. Hacia una comprensión de los correlatos de inmunidad protectora frente a la infección por VIH. *Science* 1996;271: 324-8.
42. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, JA Levy. Linfocitos CD8 + pueden controlar la infección del VIH in vitro mediante la supresión de la replicación del virus. *Ciencia* 1986;234: 1563-6.
43. Pontesilli O, Klein MR, Kerkhof SR-Garde, pakker GN, de Wolf M, Schuitemaker H, Miedema F. Análisis longitudinal de tipo virus de la inmunodeficiencia humana 1 respuestas específicas de linfocitos T citotóxicos: una respuesta de la mordaza específica predominante está asociada con la infección no progresiva. *J Infect Dis* 1998;178: 1008-1018.

44. Malnati MS, Tambussi G, Fischetti L, M Algeri, Veglia F, Capiluppi B, Lazzarin A, Lusso P. Análisis de suero y plasma de beta quimiocinas en la infección por VIH primaria (PHI). *J Biol Regul Homeost Agents* 2000; 14: 75-8.
45. Rosenberg ES, Walker BD. Tipo VIH células helper 1-T específicas: una defensa de acogida crítica. *AIDS Res Hum Retrovirus* 1998; 14 Suppl 2: S143-7.
46. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD. Características de desintegración de VIH-1 infectadas con compartimentos durante la terapia de combinación. *Nature* 1997; 387: 188-91.
47. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, CA Spina, Richman DD. Recuperación de competente para la replicación del VIH a pesar de la supresión prolongada de la viremia plasmática. *Ciencia* 1997; 278: 1291-5.
48. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. La respuesta inmune celular al VIH. *Naturaleza* 2001; 410: 980-7.
49. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, et al. Dinámicas virales en la inmunodeficiencia humana tipo 1 del virus de la infección. *Naturaleza* 1995; 373: 117-22.
50. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, M. Markowitz rápida rotación de viriones plasmáticas y linfocitos CD4 en el VIH-1 infección. *Naturaleza* 1995; 373: 123-6.
51. Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D, Siler S, Papageorgopoulos C, Wieder E, D Schmidt, Hoh R, R Neese, Macallan D, Deeks S, McCune JM. Medido directamente cinética de linfocitos T circulantes en los seres humanos normales y infectadas por VIH-1. *Nat Med* 1999; 5: 83-9.
52. Infección Rowland-Jones S. VIH: ¿Dónde han ido todas las células T? *Lancet* 1999; 354: 5-7.
53. Mohri H, Perelson AS, Tung K, Ribeiro RM, Ramratnam B, Markowitz M, R Kost, Hurley A, Weinberger L, Cesar D, Hellerstein MK, Ho DD. El aumento de volumen de negocios de los linfocitos T en la infección VIH-1 y su reducción a la terapia antirretroviral. *J Exp Med* 2001; 194: 1277-1287.
54. Peterlin BM, Trono D. Ocultar, escudo y devolver el golpe: las células infectadas por el VIH cómo evitar la erradicación inmunológico. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 97-107.
55. Sattentau QJ. La neutralización de VIH-1 por el anticuerpo. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 540-5.

56. ONUSIDA epidemia de SIDA, diciembre de 2003.
http://data.unaids.org/publications/IRC-pub06/JC943-EpiUpdate2003_en.pdf.
57. Perelson A, Neumann A, Markowitz M et al. HIV dynamics in vivo : virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-6.
58. Chun TW, Fauci AS. HIV reservoirs: pathogenesis and obstacles to viral eradication and cure. *AIDS* 2012; 26 (10): 1261-68.
59. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-126.
60. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272: 1167-1170.
61. Phair J, Jacobson L, Detels R, et al. Acquired immune deficiency syndrome occurring within 5 years of infection with human immunodeficiency virus type-1: the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:490-496.
62. Rutherford G, Lifson AR, Hessel NA, et al. Course of HIV-I infection in a cohort of homosexual and bisexual men: an 11 year follow up study. *BMJ* 1990;301:1183-1188.
63. Mikhail M, Wang B, Sasena NK. Mechanisms involved in non-progressive HIV disease. *AIDS Rev* 2003;5:230-44.
64. Saxena NK, Rodes B, Wang B, et al. Elite HIV controllers: myth or reality? *AIDS Rev* 2007;9:195-207.
65. Gao X, Nelson GW, Karacki P et al. Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS. *N Eng J Med* 2001; 344: 1668-75.
66. Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL et al. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2709-2714.
67. Deng H, Liu R, Ellmeier W et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381 (6584): 661-6.
68. Liu R, Paxton WA, Choe S et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86: 367-77.
69. Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, et al. Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: An

- international meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2001;135:782-95.
70. Galli M. HIV-1 Long-Term non-progression: More open questions than answers. *AIDS Rev* 1999;1:74-79.
 71. Allers K, Hütter G, Hofmann J et al. Evidence for the cure of VIH infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117 (10): 2791-99.
 72. Folks TM, Justement J, Kinter A et al. Cytokine-induced expression of HIV-1 in a chronically infected promonocyte cell line. *Science* 1987; 238: 800-2.
 73. Herbein G, Khan KA. Is HIV infection a TNF receptor signalling-driven disease?. *Trends Immunol* 2008; 29 (2): 61-7.
 74. Antoni BA, Sabbatini P, Rqbson AB et al. Inhibition of apoptosis in human immunodeficiency virus-infected cells enhances virus production and facilitates persistent infection. *J Virol* 1995; 69: 2384-92.
 75. Osborn L, Kunkel S, Nabel GJ. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2336-40.
 76. Geleziunas R, Xu W, Takeda K et al. HIV-1 inhibits ASK1-dependent death signaling providing a potential mechanism for protecting the infected host cell. *Nature* 2001; 410: 834-38.
 77. Hajeer AH, Hutchinson IV. Influence of TNFα gene polymorphism on TNFα production and disease. *Human Immunology* 2001; 62: 1191-99.
 78. Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ et al. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV positive patients with lipodystrophy. *AIDS* 2002; 16 (15): 2013-18.
 79. Delgado JC, Leung JY, Baena A et al. The -1063/-862-linked TNF promoter singlenucleotide polymorphisms are associated with the inability to control HIV-1 viremia. *Immunogenetics* 2003; 55: 497-501.
 80. Limou S, Le CLerck S, Coulonges C et al. Genomewide association study of an AIDSnonprogression cohort emphasises the role played by HLA genes (ANRS genomewide association study 02). *J Infect Dis* 2009; 199 (3): 419-426.
 81. Erikstrup C, Kallestrup P, Zinyama-Gutsire RB et al. Reduced mortality and CD4 cell loss among carriers of the interleukin-10-1082G allele i na Zimbabwean cohort of HIV-1 infected adults. *AIDS* 2007; 21: 2283-2291.
 82. Brinkmann BM, Keet IP, Miedema F et al. Polymorphisms within the human tumour necrosis factor-alpha promoter region in human immunodeficiency virus tipe-1 seropositive persons. *J Infect Dis* 1997; 175: 188-190.

83. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. Editorial McGraw-Hill. 2005.
84. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2010; 304 (3): 321-333.
85. GESIDA. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización Enero 2012.
<http://www.gesida.seimc.org/index.asp>.
86. Department of health and human services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. March, 27. 2012.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
87. Olender S, Wilkin TJ, Taylor BS et al. Advances in antiretroviral therapy. Top Antivir Med 2012; 20 (2): 61-86.
88. Collazos J, López JC, Pedrol E. VIH y enfermedades asociadas. Grupo Ars XXI de Comunicación.
89. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000; 356: 1423-30.
90. Cossarizza A, Moyle G. Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. AIDS 2004; 18: 137-51.
91. Lewis W, Dalakas M. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. Nat Med 1995; 1:417-22.
92. White AJ. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. Sex Transm Inf 2001; 77: 158-73.
93. Carr A, Cooper DA. Images in clinical medicine. Lipodystrophy associated with an HIV-protease inhibitor. N Eng J Med 1998; 339: 1296.
94. Miller KD, Jones E, Yanovsky J et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. Lancet 1998; 351: 871-75.
95. Polo R, Verdejo J, Martínez-Rodríguez S et al. Lipoatrophy, fat accumulation and mixed syndrome in protease inhibitor-naive HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25: 284-286.
96. Abhimanyu G. Acquired and inherited lipodystrophies. N Eng J Med 2004; 350: 1220- 34.
97. Moreno S, Miralles C, Negredo E et al. Disorders of body fat distribution in HIV-1 infected patients. AIDS Rev 2009; 11: 126-34.

98. Mallewa JE, Wilkins E, Vilar J et al. HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 648-660.
99. Guaraldi G, Murri R, Orlando G et al. Lipodystrophy and quality of life in HIV infected patients. *AIDS Rev* 2008; 10: 752-761.
100. Amassari A, Murri R, Pezzoti P et al. Self-Reported Symptoms and Medication Side Effects Influence Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in Persons with HIV Infection. *JAIDS* 2001; 28 (5): 445-449.
101. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 348: 702-10. 60. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 115-123.
102. Mallon PWG, Cooper DA et Carr A. HIV-associated lipodystrophy. *HIV Medicine* 2001; 2: 166-173.
103. Tien PC et Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 27-32.
104. Kotler DP. HIV lipodystrophy etiology and pathogenesis. Body composition and metabolic alterations: etiology and pathogenesis. *AIDS Read* 2003; 13 (4 Suppl): S5- 9.
105. Mulligan K, Grunfeld C, Tai V.W et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 35-43.
106. Savès M, Raffi F, Capeau et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1396-1405.
107. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy. The LipolCoNa Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2621-2628.
108. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs. *JAIDS* 2002; 31: 50-55.
109. Carter VM, Hoy JF, Bailey M et al. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: it all depends on definition. *HIV Medicine* 2001; 2: 174-180.

110. Lauenroth-Mai E, Schlote F. HIV-associated Lipodystrophy syndrome: LioN-HAART Cohort: (Lipodystrophy in patients on nucleoside-based HAART). JAIDS 2002; 31: 253-254).
111. Carr A. HIV Lipodystrophy.: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. AIDS 2003; 17: S141-48. 71. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. NEJM 2005; 352: 48-62.
112. HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. Lancet 2003; 361: 726- 735.
113. Podzamczar D, Ferrer E, Sanchez P et al. Less lipoatrophy and better lípido profile with abacavir as compared to stavudine: 96-weeks results of a randomized study. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 44: 139-147.
114. Nguyen A, Calmy A, Schiffer V et al. Lipodystrophy and weight changes: data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. HIV Medicine 2008; 9: 142-150.
115. Andany N, Rabout J, Walmsley S e al. Ethnicity and gender differences in lipodystrophy of HIV-positive individuals taking antiretroviral therapy in Ontario, Canada. HIV Clin trials 2011; 12 (2): 89-103.
116. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C et al. Fat distribution in men with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40 (2): 121-31.
117. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in women with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 42 (5): 562-71.
118. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1- infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. Lancet 2001; 357: 592-598.
119. Heath K, Hogg R, Singer J et al. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV associated morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. JAIDS 2002; 30: 440-447.
120. Bonfanti P, Gulisano C, Ricci E et al. Risk factors for lipodystrophy in the CISA cohort. Biomedicine & Pharmacotherapy 2003; 57: 422-427.
121. Tershakovec AM, Frank I, Rader D. HIV-related lipodystrophy and related factors. Atherosclerosis 2004; 174 (1): 1-10.
122. Nolan D, John M, Mallal S. Antiretroviral therapy and lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. Antiviral Therapy 2001; 6: 145- 160.

123. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *JAIDS* 2008; 49: S79-S85.
124. Wohl DA, McComsey G, Tebas P et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 645-653.
125. Florescu D, Kotler DP. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007; 12: 149-162.
126. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E et al. HIV and metabolic syndrome. A comparison with the general population. *J Acquir Immune Syndr* 2007; 45: 426-431.
127. Guaraldi G and Baraboutis IG. Evolving perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: moving from lipodystrophy to non-infectious HIV co-morbidities. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 437-440.
128. Carr A and Law M. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the Lipodystrophy Case Definition Score. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(5): 571-76.
129. Fernández-Real JM. El adipocito como biocomunicador. *Endocrinol Nutr* 2003; 50 (6): 187-197.
130. Schäfer K, Konstantinides SV. Update on the cardiovascular risk in obesity: Endocrine and paracrine role of the adipose tissue. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 327-36.
131. Koutnikova H, Auwerx J. Regulation of adipocyte differentiation. *Ann Med* 2001; 33: 556-561.
132. Valet P, Tavernier G, Castan-Laurell I et al. Understanding adipose tissue development from transgenic animal models. *J Lipid Res* 2002; 43: 835-860.
133. Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med* 2001; 226 (1): 997-1002.
134. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor associated lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13: 2261-2267.
135. Lloreta J, Domingo P, Pujol RM et al. Ultrastructural features of highly active antiretroviral therapy-associated partial lipodystrophy. *Virchows Arch* 2002; 441: 599-604.
136. Jan V, Cervera P, Maachi M et al. Altered fat differentiation and adipocytokine expression are inter-related and linked to morphological changes

- and insulin resistance in HIV-1-infected lipodystrophic patients. *Antivir Ther* 2004; 9: 555-564.
137. Walker U, Bauerle J, Laguno M et al. Depletion of mtDNA in liver under ART with didanosine, stavudine or zalcitabine. *Hepatology* 2002; 39: 311-7.
 138. De Mendoza C, De Ronde A, Smolders K et al. Changes in mtDNA copy number in blood cells from HIV-infected patients undergoing ART. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 271-3.
 139. Nolan D, Hammond E, Martin A et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with NRTI therapy. *AIDS* 2003; 17: 1329-38.
 140. Buffet M, Schwarzingner M, Amellal B et al. Mitochondrial DNA depletion in adipose tissue of HIV-infected patients with peripheral lipoatrophy. *J Clin Virol* 2005; 33 (1): 60-4.
 141. Galluzi L, Pinti M, Guaraldi G et al. Altered mitochondrial RNA production in adipocytes from HIV-infected individuals with lipodystrophy. *Antivir ther* 2005; 10(Suppl 2): M91-99.
 142. Van der Valk M, Casula M, Weverlingz GJ et al.: Prevalence of lipoatrophy and mitochondrial DNA content of blood and subcutaneous fat in HIV-1-infected patients randomly allocated to zidovudine- or stavudine-based therapy. *Antiviral Ther* 2004; 9:385–393.
 143. Gerschenson M, Shiramizu B, Libutti D et al. Mitochondrial DNA levels of peripheral blood mononuclear cells and subcutaneous adipose tissue from thigh, fat and abdomen of HIV-1 seropositive and negative individuals. *Antivir Ther* 2005 10(Suppl2):M83-89.
 144. Casula M, Weverling G, Wit F et al. Mitochondrial DNA and RNA increase in PBMC from HIV-1-infected patients randomized to receive stavudine-containing or stavudine-sparing combination therapy. *J Infect Dis* 2005; 192: 1794- 800.
 145. Maagaard A, Holberg-Petersen M, Kvittingen EA et al. Depletion of mitochondrial DNA copies/cell in peripheral blood mononuclear cells in HIV-1-infected treatmentnaive patients. *HIV Med* 2006;7:53–58.
 146. Maagaard A, holberg-Petersen M, Kollberg G et al. Mitochondrial (mt)DNA changes in tissue may not be reflected by depletion of mtDNA in peripheral blood mononuclear cells in HIV-infected patients. *Antivir ther* 2006b. 11 (5): 601-8.

147. Cherry CL, Nolan D, James IR et al. Tissue-specific associations between mitochondrial DNA levels and current treatment status in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:435–440.
148. Miró O, Gómez M, Pedrol E et al. Respiratory chain dysfunction associated with multiple mitochondrial DNA deletions in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *AIDS* 2000; 14: 1855-7.
149. Gonzalez J, Moreno S, Rubio R. *Infección por VIH 2008. Capítulo 9. Publicaciones Permanyer. 2009.*
150. Shikuma C, Gerschenson M, Chow D et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation protein levels in peripheral blood mononuclear cells correlate with levels in subcutaneous adipose tissue within samples differing by HIV and lipodystrophy status. *AIDS Res Human Retroviruses* 2008; 24 (10): 1255-62.
151. Gougeon ML, Penicaud L, Fromenty B et al. Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. *Antiv Ther* 2004; 9: 161-77.
152. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004; 30: 13-9.
153. Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism* 2006; 55 (7): 940-5.
154. Luo L, Zhang L, Tao M et al. Adiponectin and leptin levels in Chinese patients with HIV-related lipodystrophy: a 30-month prospective study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25 (12): 1265-72.
155. Escoté X, Miranda M, Veloso S et al. Lipodystrophy and Insulin resistance in combination antiretroviral treated HIV-1-infected patients: Implications of resistin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:16–23.
156. Veloso S, Escoté X, Ceperuelo-Mallafre V et al. Leptin and adiponectin, but not IL18, are related with insulin resistance in treated HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *Cytokine* 2012; 58 (2): 253-60.
157. Sweeney L, Brennan A and Mantzoros C. The role of adipokines in relation to HIV lipodystrophy. *AIDS* 2007; 21: 895-904.
158. Tsiodras S, Perelas A, Wanke C et al. The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome-novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications. *Journal of Infection* 2010; 61: 101-113.
159. Carswell E, Old L, Kassel R et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumours. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3666-70.

160. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214: 149-60.
161. Nedwin G, Naylor S, Saka guchi A et al. Human lymphotoxin and tumour necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localitation. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 6361-73.
162. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- α and adipocuyte biology. *FEBS Letters* 2008; 582: 117-131.
163. Abbas AK, Lichtman AH, Pober S. Cytokines. Celular and molecular immunology. Philadelphia. Caunders 1995: 267-92.
164. Robak T, Gladalska A, Stepien H. The tumour necrosis factor family of receptors/ligands in the serum of patients with rheumatoid arthritis. *Eur Cytokine Netw* 1998; 9 (2): 145-54.
165. Kwiatkowski D, Hill AV, Sambou I et al. TNF concentration in fatal cerebral, nonfatal cerebral, and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1990; 336: 1201-04.
166. Pociot F, Briant L, Jongeneel CV et al. Association of tumour necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alpha and TNF-beta by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Immunology* 1993; 23: 224-231.
167. Turner DM, Grants SC, Lamb WR et al. A genetic marker of high TNF-alpha production in heart transplant recipients. *Transplantation* 1995; 60: 1113-1117.
168. Wilson AG, Symon JA, McDowell TL et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activity. *Proceedings of National Academic Sciences of USA* 1997; 94: 3195-3199.
169. Abraham LJ and Kroeger KM. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. *J Leukoc Biol* 1999; 66 (4): 562-566.
170. Silva MM, Simoes RT, Castelli EC et al. TNF microsatellites alleles may confer protection against the development of lipodystrophy syndrome in Brazilian HIV patients. *Int J Immunogenetics* 2010; 37: 379-385.
171. Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL et al. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997; 46 (3): 451-5.

172. Cawthorn WP, Heyd F, Hegyi K et al. Tumour necrosis factor- α inhibits adipogenesis via a β -catenin/TCF4 (TCF7L2)-dependent pathway. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1361-73.
173. Ruan IL, Miles PD, Ladd CM et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumour necrosis factor- α : implications for insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51: 3176-88.
174. Cousin B, Munoz O, Andre M et al. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 1999; 13: 305-12.
175. Charriere G, Cousin B, Arnaud E et al. Preadipocyte conversion to macrophage. *J Biol Chem* 2003; 278: 9850-9855.
176. Hauner H, Petruschke T, Russ M et al. Effects of tumour necrosis factor α on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia* 1995; 38: 764-71.
177. Miles PD, Romero OM, Higo K et al. TNF- α -induced insulin resistance in vivo and its prevention by troglitazone. *Diabetes* 1997; 46: 1678-83.
178. Krauss RM, Grunfeld C, Doerrler WT et al. Tumor necrosis factor acutely increases plasma levels of very low density lipoproteins of normal size and composition. *Endocrinology* 1990; 127: 1016-21.
179. Stephens JM, Pekkala PH. Transcriptional repression of the C/EBP- α and GLUT4 genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor- α : regulation is coordinate and independent of protein synthesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 13580-84.
180. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997. 272 (2): 971-6.
181. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-78.
182. Munier S, Borjabad A, Lemaire M et al. In vitro infection of human primary adipose cells with HIV-1: a reassessment. *AIDS* 2003; 17: 2537-39.
183. Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F et al. HIV-associated lipodystrophy: from injury to preamture aging. *Trends in Molecular Medicine* 2010; 16 (5): 218-29.
184. Shrivastav S, Kino T, Cunningham T et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 viral protein R suppresses transcriptional activity of peroxisome proliferator activated receptor γ and inhibits adipocyte differentiation:

- implications for HIV associated lipodystrophy. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 234-247.
185. Otake K, Omoto S, Yamamoto T et al. HIV-1 Nef protein in the nucleus influences adipogenesis as well as viral transcription through the peroxisome proliferator activated receptors. *AIDS* 2004; 18: 189-198.
 186. Díaz-Delfín J, Domingo P, Wabitsch M et al. HIV-1 Tat protein impairs adipogénesis and induces the expression and secretion of proinflammatory cytokines in human SGBS adipocytes. *Antivir ther* 2012; 17 (3): 529-40.
 187. Giralt M, Domingo P, Guallar Jp et al. HIV-1 infection alters gene expression in adipose tissue, which contributes to HIV-1 / HAART associated lipodystrophy. *Antivir Ther* 2006; 11: 729-740.
 188. Gagnon AM, Angel JB, Sorisky A. Protease inhibitors and adypocyte differentiation in cell culture. *Lancet* 1998; 352: 1032.
 189. Zhang B, MacNaul K, Szalkowski D et al. Inhibition of adypocyte differentiation by HIV protease inhibitors. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84 (11): 4274-77.
 190. Dowell P, Flexner C, Kwiterovich PO et al. Suppression of preadypocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem* 2000; 275 (52): 41325-41332.
 191. Caron M, Auclair M, Vigoroux C et al. The HIV protease inhibitor Indinavir impairs Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1 intreanuclear localization, inhibits preadypocyte differentiation, and induces Insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 1378-88.
 192. Roche R, Poizot-Martin I, Martin-El Yazidi C et al. Effects of antiretroviral drug combinations on the differentiation of adypocytes. *AIDS* 2002; 16: 13-20.
 193. Caron M, Auclair M, Lagathu C et al. The HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors stavudine and zidovudine alters adipocyte functions in vitro. *AIDS* 2004; 18: 2127-36.
 194. Ledru E, Christeff N, Patey O et al. Alteration of tumor necrosis factor- α T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000; 95: 3191-98.
 195. Bastard JP, Caron M Vidal H et al. Association between altered expresion of adipogenic factor SREBP-1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1 infected patients and abnormal adypocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359: 1026-31.

196. Kannisto K, Sutinen J, Korshennikova E et al. Expression of adipogenic transcription factors, peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1, IL-6 and CD45 in subcutaneous adipose tissue in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1753-62.
197. Vidal F, Gutierrez F, Gutierrez M et al. Pharmacogenetics of adverse effects due to antiretroviral drugs. *AIDS Rev* 2010; 12: 15-30.
198. Montes AH, Valle-garay E, Suarez-Zarracina T et al. The MMP1 (-16071G/2G) single nucleotide polymorphism associates with the HAART-related lipodystrophic syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2499-2506.
199. Trinca JR, Sprinz E, Lazzaretti RK ET AL. SNPs in the APM1 Gene Promoter are associated with adiponectin levels in HIV-infected individuals receiving HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 299-305.
200. Ranade K, Geese WJ, Noor M et al. Genetical analysis implicates resistin in HIV lipodystrophy. *AIDS* 2008; 22: 1561-1568.
201. Asensi V, Rego C, Montes A et al. IL-1 β (+3954C/T) polymorphism could protect HIV-infected patients on HAART against lipodystrophic syndrome. *Genet Med* 2008; 10: 215-23.
202. Saumoy M, López Dupla M, Veloso S et al. A study on the IL-6 system in HIV infected patients. *AIDS* 2008; 22: 893-896.
203. Castelar L, Silva MM, Castelli EC et al. Interleukin-18 and interferon-gamma polymorphisms in Brazilian human immunodeficiency virus-1-infected patients presenting with lipodystrophy syndrome. *Tissue Antigens* 76; 126-130.
204. Domingo P, Baiget M, Arroyo JA et al. Absence of mutation in exon 8 of the gene in combination antiretroviral therapy-associated partial lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndrom* 2002; 30: 457-458.
205. Behrens GM, Genschel J, Schmidt RE et al. Lack of mutations in LMNA, its promoter region, and the cellular retinoic acid binding protein II (CRABP II) in HIV associated lipodystrophy. *Eur J Med Res* 2003; 8: 221-225.
206. Vonkeman HE, Napel CHH, Oeverten-Dybicz Am et al. β 3-adrenergic receptor polymorphism and the antiretroviral therapy-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: 1463-1464.
207. Tarr PE, Taffé P, Bleiber G et al. Modeling the influence of APOC3, APOE and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders. *J Infect Dis* 2005; 191: 1419-1426.

208. Gasparotto AS, Sprinz E, Lazzaretti RK, Kuhmmer R et al. Genetic polymorphisms in estrogen receptors and sexual dimorphism in fat redistribution in HIV-infected patients on HAART. *AIDS* 2012; 26: 19-26.
209. Saumoy M, Veloso S, Alonso-Villaverde C et al. PPAR- γ Pro12Ala polymorphism in HIV-1-infected patients with HAART-related lipodystrophy. *Curr HIV Res* 2009; 7: 533-540.
210. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES et al. Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. *AM J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E261-E271.
211. Kaluza W, Reuss E, Grossmann S et al. Different transcriptional activity and in vitro TNF- α production in psoriasis patients carrying the TNF- α 238A promoter polymorphism. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 1180-1183.
212. Nolan D, Moore C, Castley A et al. Tumour necrosis factor- α gene - 238G/A promoter polymorphism associated with a more rapid onset of lipodystrophy. *AIDS* 2003; 17: 121-3.
213. Marzocchetti A, Schwartz J, Di Giambenedetto S et al. The effect of polymorphisms in candidate genes on the long-term risk of lipodystrophy and dyslipemia in HIV-infected white patients starting antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27(12): 1299-1309.
214. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipodystrophy. Lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801 (3): 392-9.

ANEXOS

ANEXO 1: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO HUMANO.

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO SUPERIOR DE INVESTIGACIÓN Y DE POSGRADO
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

Se me ha solicitado participar voluntariamente en el estudio de la RELACION DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA EN PACIENTES PORTADORES DE VIH – SIDA: RELACIONADO CON PACIENTES NUEVOS Y CARGA VIRAL DETECTABLE, EN LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “EUGENIO ESPEJO” DE LA CIUDAD DE QUITO, DURANTE EL PERIODO DE FEBRERO Y JUNIO DEL AÑO 2015; realizado por el Dr. Nelson William Tapia Cueva, egresado del Posgrado de Medicina Interna de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Al participar estoy de acuerdo en realizar la toma de muestras de sangre, que es un método sencillo y que se lo procesara en el INSPI, para ayuda en el diagnóstico Clínico de la enfermedad de VIH-SIDA, que es solicitada en la Clínica de la Unidad de VIH de la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de Quito.

- a) Yo entiendo que esto no implica riesgos, sino un beneficio para mi salud; ya que esto me asegura en buscar otras causas que pueden estar asociadas a la infección por el VIH.
- b) Puedo hacer las preguntas que quiero acerca del estudio y puedo retirarme de él, en el momento que desee.
- c) La información es confidencial y tiene privacidad, y no se utilizara mi nombre en el estudio.
- d) Los resultados obtenidos serán publicados para que otras personas interesadas puedan aprender de esta investigación y que en un futuro se pidiera para ayuda de otras enfermedades que se encuentran asociadas a la misma.

- e) Conozco que esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo” de Quito; que es un comité cuya tarea es asegurarse de que se proteja de daños a los participantes en la investigación.

Yo, paciente regular de la Clínica de VIH del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo”, que me identifico con el número de Historia Clínica _____, doy libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

Firma _____

Si es analfabeto, huella dactilar

Fecha: _____